

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

CARACTÉRISTIQUES DISCRIMINANTES DU COUPLAGE ENTRE FUSEAUX ET
ONDES LENTES DU SOMMEIL ET DÉCLIN COGNITIF DANS LA MALADIE DE
PARKINSON

ESSAI
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR FATIMA ADDA BOUCHARD

MAI 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui de près ou de loin ont permis l'élaboration de ce travail de thèse.

Mes premiers remerciements vont à mes directeurs André Achim et Jean-François Gagnon pour leurs conseils avisés, leur soutien et leurs encouragements. Monsieur Achim, merci pour l'infinie patience et la disponibilité permanente que vous avez su m'accorder et qui m'ont été précieuses pour la réalisation de cette thèse. Vous avez toujours laissé une place pour l'échange et le dialogue. Pour cela aussi je vous remercie. Je tiens à te remercier Jean-François pour ta co-direction car outre ton appui et tes connaissances sur la maladie de Parkinson, j'ai pu envisager l'élaboration de ce travail sous un angle clinique.

Je remercie sincèrement l'équipe de chercheurs des Drs Jean-François Gagnon et Julie Carrier du Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour m'avoir permis d'exploiter leurs données.

Au-delà de ce travail, j'ai apprécié l'enseignement et les qualités humaines de mes professeurs-chercheurs. Marc-André Bédard, Peter Scherzer et Isabelle Rouleau, vous avez marqué mes premières années par la pédagogie dont vous avez toujours fait preuve dans vos cours mais aussi par vos encouragements et je vous en remercie. Peter Scherzer et Isabelle Rouleau, encore merci pour vos enseignements cliniques et votre attention bienveillante qui m'ont aidée que ce soit lors de mes internats ou aujourd'hui encore. Marie-Claude Guay, Étienne Harnad, François Richer et Dave Saint-Amour, je vous remercie d'avoir pris le temps de discuter avec moi et de me conseiller avec tant de gentillesse. J'adresse aussi tous mes remerciements à mes

superviseurs de stage pour leur rôle essentiel dans ma formation professionnelle. Un merci tout particulier à Josée Gagnier pour sa supervision pleine de sensibilité, de dynamisme et d'humour ainsi qu'à Christine Grou et Martine Verreault pour leur accueil.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à ma famille et à mes amis. À mon conjoint Patrick Bouchard pour sa patience, son soutien et sa confiance durant toutes ces années de thèse. À mes trois enfants, Mourad, Yasmine et Manaël, pour tous ces moments de ma vie de mère où je me retrouve avec eux et qui m'apportent tant de joie. À ma sœur Oumelkheir pour ses encouragements et sa générosité. Je remercie tous mes amis et collègues thésards plein de talents pour leur amitié et tout le courage qu'ils m'ont apporté : Merci Sabrina Suffren, Hussam Sabouni, Hugo Laprise, Geneviève Moreau, Nancy Bélair, Bruno Gauthier, Katia Gagnon, Mélanie Demers et bien d'autres.

AVANT-PROPOS

Cette thèse se situe dans la perspective d'une analyse secondaire de données électroencéphalographiques (EEG) du sommeil collectées par l'équipe des Drs Jean-François Gagnon et Julie Carrier auprès d'une cohorte de personnes souffrant d'une maladie de Parkinson (MP)¹ sans démence associée. Elle s'inscrit dans le cadre d'une étude prospective plus large menée au Centre d'études avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Celle-ci est dédiée à la caractérisation des changements de l'EEG associés à la progression du déclin cognitif dans la MP. Lors de travaux récents incluant 68 sujets atteints d'une MP sans démence et 44 témoins sains, Véronique Latreille, étudiante au doctorat, a montré que certains paramètres de l'EEG du sommeil permettent de distinguer un sous-groupe de 18 patients plus sévèrement atteints et ayant développé une démence par la suite (Latreille et al., 2015, 2016). Dans ce groupe, l'activité EEG en sommeil paradoxal était significativement plus lente sur toutes les dérivations. En sommeil lent, les fuseaux de sommeil (FS) de rythmes rapides étaient significativement moins denses et moins amples sur les régions cérébrales postérieures. Quelques caractéristiques EEG communes à tous les patients ressortent également. Parmi celles-ci, on note une réduction diffuse de l'amplitude des ondes lentes et l'absence de différence sur les électrodes frontales pour les différents paramètres des FS (ou rythme sigma).

En partant de ces constatations, la présente thèse s'intéresse aux informations discriminantes que peut apporter l'étude des relations entre des FS et des rythmes

¹ Diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique établi à partir des critères de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank combinés aux critères cliniques.

plus lents de l'EEG. Cette recherche exploite les données associées aux FS utilisées par cette équipe (Latreille et al., 2015). Toutefois, les rythmes lents sont sélectionnés par un autre procédé dans une bande de fréquences nommée delta (0.5-4Hz). Par ailleurs, ce travail utilise une technique d'analyse appelée couplage phase-amplitude. Cette technique permet de quantifier des variations de l'amplitude d'une activité rythmique rapide, telle que les FS, sur les cycles d'un rythme de plus basses fréquences. Selon plusieurs études, la MP se caractériserait par une hypersynchronisation anormale des activités oscillatoires au sein des boucles cortico-striato-thalamo-corticales (Oswal, Brown et Litvak, 2013). Ce sujet ne semble pas avoir été exploité dans la littérature sur le sommeil et le déclin cognitif, que celui-ci soit lié à la MP ou à un autre trouble neurodégénératif. Cette recherche présente donc différentes limitations du fait de son caractère exploratoire et de son cadre théorique encore imprécis. En revanche, elle tente, en s'appuyant sur sa méthodologie, de contribuer à l'identification des paramètres EEG qui font ressortir quelques caractéristiques du couplage entre FS et basses fréquences associées au déclin cognitif dans la MP.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES	XIII
RÉSUMÉ	XV
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
PROBLÉMATIQUE	6
1.1 Introduction	6
1.2 Études des corrélats anatomo-fonctionnels du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson	9
1.2.1 Bases neuropathologiques : perte neuronale et changements cytologiques	9
1.2.2 L'évolution du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson.....	11
1.2.3 Physiopathologie du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson.....	12
1.3 Études d'imagerie cérébrale et d'EEG du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson	14
1.3.1 Imagerie cérébrale et déclin cognitif dans la maladie de Parkinson.....	15
1.3.2 EEG quantifié et déclin cognitif dans la maladie de Parkinson.....	18
1.4 Intérêt et justification de l'étude du couplage phase-amplitude BF/FS dans la maladie de Parkinson	28
1.4.1 L'étude du couplage phase-amplitude dans la maladie de Parkinson	28
1.4.2 L'étude du sommeil dans la maladie de Parkinson	30
1.4.3 L'étude des oscillations EEG au cours du sommeil lent	32
1.5 Objectifs de la thèse.....	33
CHAPITRE II	
MATÉRIEL ET MÉTHODES	34
2.1 Description de l'étude.....	34

2.2	Base de données.....	34
2.2.1	Participants	34
2.3	Éthique.....	35
2.4	Procédure	36
2.4.1	Éléments méthodologiques spécifiques à cette étude.....	37
2.4.2	Choix méthodologiques	40
2.4.3	Sélection et analyse des paramètres fréquentiels du CPA.....	41
CHAPITRE III		
	RÉSULTATS	48
3.1	Résultats des analyses discriminantes et de la régression logistique.....	49
3.1.1	Vérification du pouvoir discriminant des 10 paires de fréquences.....	49
3.1.2	Vérification de la redondance des variables pour la discrimination des deux groupes de patients	50
3.2	P2 : Étude des caractéristiques du couplage entre la phase des activités 0.8 à 1.0 Hz et l'amplitude des FS de 11 à 13 Hz chez les trois groupes.....	52
3.2.1	Étude des corrélations variables-scores discriminants	54
3.2.2	Tailles d'effet à la détection du CPA et valeurs t des différences de groupes comparés deux à deux.....	55
3.2.3	Résultats des analyses de la variance sur P2	60
3.3	P9 : Étude des caractéristiques du couplage entre la phase des activités 1.2 à 1.4 Hz et l'amplitude des FS de 13 à 15 Hz chez les trois groupes.....	67
3.3.1	Étude des corrélations variables-scores discriminants	68
3.3.2	Tailles d'effet à la détection du CPA et valeurs t des différences de groupes comparés deux à deux.....	70
3.3.3	Résultats des analyses de la variance sur P9	75
CHAPITRE IV		
	DISCUSSION GÉNÉRALE	84
4.1	Synthèse des principaux résultats	84
4.2	Nuances dans l'interprétation des résultats.....	85
4.3	Limites de la thèse :	88
4.4	Perspectives	89
4.5	Conclusion	89

APPENDICE A

APPENDICE B

MOYENNES DE COUPLAGE PHASE-AMPLITUDE POUR P2 ET P9..... 112

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
Figure 2.1 Quatre cycles d'une sinusoïde (vert) dont les 2 ^e et 3 ^e contiennent une déformation qui résulte en une progression non monotone de la phase (rouge) de $-\pi$ à $+\pi$	39
Figure 3.1 Valeurs combinées des sujets sur les deux variables P2 et P9.....	51
Figure 3.2 P2 : Représentation graphique des courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux de sommeil de 11-13 Hz par groupe	53
Figure 3.3 P9 : Représentation graphique des courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux de 13-15 Hz par groupe.....	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
Tableau 2.1 Description des facteurs intra-sujets pour l'analyse du CPA « intra-régions » par ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable) : Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupes (3).	46
Tableau 2.2 Description des facteurs intra-sujets pour l'analyse du « CPA inter-régions » portant sur le facteur « Direction » par ANCOVA à 4 facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Direction (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupes (3)	47
Tableau 3.1 Résultats p issus du lambda de Wilk (λ) à l'issue de l'analyse discriminante des dix variables.....	49
Tableau 3.2 Premières fonctions discriminantes canoniques évaluées aux moyennes des groupes : moyennes \pm écarts-types et tests <i>t</i> de Student de l'égalité des moyennes des groupes deux à deux	50
Tableau 3.3 Corrélations de la variable canonique dérivée pour P2 avec les 64 scores de CPA.....	54
Tableau 3.4 Tailles d'effet de détection d'un couplage B0.9/F12 dans le groupe contrôle	56
Tableau 3.5 Tailles d'effet de détection d'un couplage B0.9/F12 dans le groupe MPnD.....	56
Tableau 3.6 Tailles d'effet de détection d'un couplage B0.9/F12 pour le groupe MPD 57	
Tableau 3.7 Résultats des tests <i>t</i> des échantillons indépendants sur B0.9/F12 pour les groupes Contrôles/MPnD	58
Tableau 3.8 Résultats des tests <i>t</i> des échantillons indépendants sur B0.9/F12 pour les groupes Contrôles/MPD	59
Tableau 3.9 Résultats des tests <i>t</i> des échantillons indépendants sur B0.9/F12 pour les groupes MPnD/MPD	60

Tableau 3.10 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	61
Tableau 3.11 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Direction (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	61
Tableau 3.12 Moyennes \pm erreurs-types sous-jacentes à l'effet du groupe identifié sur le plan d'analyse Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3) et différences Intra-Inter \pm l'erreur-type (âge en covariable)	62
Tableau 3.13 Moyennes des effets significatifs identifiés \pm l'erreur-type et différences Postérieur/frontal - Frontal/postérieur \pm l'erreur-type	63
Tableau 3.14 Moyennes \pm erreurs-types des effets simples pour les trois régions postérieures avec les tests de groupe associés.	65
Tableau 3.15 Corrélations de la variable canonique dérivée pour P9 avec les scores de CPA.....	69
Tableau 3.16 Tailles d'effet des tests de détection d'un couplage B1.3/F14 dans le groupe contrôle	70
Tableau 3.17 Tailles d'effet des tests de détection d'un couplage B1.3/F14 dans le groupe MPnD.....	71
Tableau 3.18 Tailles d'effet des tests de détection d'un couplage B1.3/F14 dans le groupe MPD.....	71
Tableau 3.19 Résultats des tests <i>t</i> des échantillons indépendants sur B1.3/F14 groupes MPnD/Contrôles	72
Tableau 3.20 Résultats des tests <i>t</i> des échantillons indépendants sur B1.3/F14 pour les groupes MPD/Contrôles.	73
Tableau 3.21 Résultats des tests <i>t</i> des échantillons indépendants sur B1.3/F14 pour les groupes MPD/MPnD	74
Tableau 3.22 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	75
Tableau 3.23 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Direction (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	76

Tableau 3.24 Moyennes \pm erreurs-types des effets simples dans l'ANCOVA (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	77
Tableau 3.25 Moyennes \pm erreurs-types de l'effet Groupe *Région avec les tests de groupe associés pour l'ANCOVA (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	79
Tableau 3.26 Résultats des tests intra-sujets de l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).....	80
Tableau 3.27 Moyennes \pm erreurs-types de l'effet Groupe *Région avec les tests de groupe associés pour l'ANCOVA contrastant frontal à une région postérieure à la fois (âge en covariable)	81
Tableau A.1 Caractéristiques socio-démographiques et cliniques	108
Tableau A.2 moyennes estimées \pm erreurs-types des performances neuropsychologiques à l'inclusion (scores z)	109
Tableau A.3 moyennes estimées \pm erreurs-types des scores-z mesurés aux tests de fluence verbale et de la partie B du Trail Making Test (TMT-B)	111
Tableau B.1 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P2 pour le groupe contrôle	112
Tableau B.2 Tableau des Moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P2 pour le groupe MPnD	113
Tableau B.3 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P2 pour le groupe MPD	114
Tableau B.4 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P9 pour le groupe contrôle	115
Tableau B.5 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P9 pour le groupe MPnD	116
Tableau B.6 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P9 pour le groupe MPD	117

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ANOVA	Analyse de variance
BF	Basses fréquences
CPA	Couplage phase-amplitude
DA	Dopamine
EEG	Électroencéphalographie ou électroencéphalogramme
FS	Fuseaux de sommeil
H&Y	Échelle de Hoehn et Yahr
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
L-dopa	Levodopa
MC	Moyenne circulaire
MEG	Magnétoencéphalographie
MI	Modulation Index
MMSE	Mini-Mental State Examination
MP	Maladie de Parkinson

MPD	Diagnostic de maladie de Parkinson associée à une démence ultérieure
MPnD	Malades de Parkinson non déments
MP-TCL	Diagnostic de maladie de Parkinson associée à un trouble cognitif léger
SNC	Substance noire pars compacta
SNC-d	Partie dorsale de la substance noire pars compacta
SNC-v	Partie ventrale de la substance noire pars compacta
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

RÉSUMÉ

Le déclin cognitif observé chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) a été associé à un ralentissement des rythmes de l'électroencéphalogramme (EEG) du sommeil et de l'éveil. Dans une étude prospective menée sur des EEG enregistrés à l'inclusion chez 68 personnes MP et 44 sujets sains, l'analyse des activités caractéristiques du sommeil lent montre que l'amplitude et la densité des fuseaux de sommeil (FS) dans les régions corticales postérieures peuvent également être significativement plus réduites chez des patients qui ont développé une démence à l'issue d'un suivi de 4.5 ans en moyenne (Latreille et al., 2015).

Dans ce travail, nous avons cherché à savoir si l'analyse des relations entre l'enveloppe des FS et des ondes lentes à partir d'une mesure appelée « couplage phase-amplitude » permettrait aussi de déceler des différences entre ces mêmes trois groupes. Notre échantillon incluait les données EEG de 102 des 112 sujets étudiés par Latreille et al. (2015). Les FS ont été filtrés dans deux gammes de fréquences ([11-13 Hz] ou [13-15 Hz]) et nous avons utilisé cinq sous-bandes de basses fréquences dans la gamme delta (inférieure à 4Hz), allant de [0.6-0.8 Hz] à [1.2-1.4 Hz]. L'analyse a ainsi été menée sur dix paires de paramètres, basses fréquences / FS, obtenus chez ces 102 participants à partir de huit canaux : F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 et O2. Pour chaque combinaison de basses fréquences et de fuseaux et pour chacun des sujets, 64 moyennes de couplage phase-amplitude (CPA) ont été calculées à partir de la combinaison des huit canaux fournissant simultanément l'enveloppe des FS et des ondes lentes. Cette quantité de données a été réduite à trois axes factoriels principaux qui ont été soumis à une analyse discriminante, puis à une régression logistique binaire. Quatre combinaisons de fréquences permettaient de discriminer le groupe de patients MP qui ont ultérieurement développé une démence (MPD) des autres patients (MPnD) et du groupe de sujets sains.

Seulement deux d'entre elles apportaient une information non redondante: les fréquences 0.8-1.0 / 11-13Hz, dont le pouvoir discriminant était le plus élevé ($p = 0.000052$), et les fréquences 1.2-1.4 / 13-15Hz, qui permettaient aussi une bonne discrimination ($p = 0.00011$). Pour expliquer les scores factoriels de chacune de ces combinaisons basses fréquences / FS, des analyses de variance ont été réalisées pour comparer les moyennes de CPA du groupe MPD à celles du groupe MPnD et à celles du groupe de sujets sains. Les résultats montrent que ces deux combinaisons de fréquences permettent d'observer des différences statistiquement significatives entre les profils de CPA du groupe MPD et ceux des deux autres groupes. Ces différences n'impliquent pas les mêmes régions corticales selon que le CPA est mesuré avec l'une ou l'autre des deux combinaisons de fréquences. Avec les gammes 0.8-1.0 / 11-13Hz, les patients MPD présentent une réduction significative du CPA entre les ondes lentes frontales et les FS occipitales mais aussi un CPA significativement plus élevé entre les ondes lentes occipitales et les FS frontaux. Avec les fréquences 1.2-1.4 / 13-15Hz, c'est une augmentation du CPA entre les ondes lentes et les FS dans les régions corticales postérieures qui les différencie des patients MPnD et des sujets sains. En conclusion, l'analyse de la densité et de l'amplitude des FS avait permis de mettre en évidence des modifications de l'EEG associées au déclin cognitif dans la MP. Nos analyses complémentaires du couplage cortico-cortical entre ces signaux et des ondes lentes par des mesures de CPA ont permis une discrimination encore plus sensible du groupe de sujets MPD. Elle suggèrent même deux types différents de modifications de la dynamique des FS dans le groupe MPD. Ainsi, l'altération des FS constatée chez ces patients pourrait ne pas se résumer à une réduction de leur densité et de leur amplitude.

MOTS-CLÉS: maladie de Parkinson, cognition, EEG, couplage phase-amplitude, fuseaux de sommeil.

INTRODUCTION

Depuis quelques années, les chercheurs et cliniciens s'accordent sur l'importance de disposer de marqueurs permettant d'identifier et de suivre la progression d'un processus neurodégénératif, comme la maladie de Parkinson (MP), pour initier de nouveaux traitements de neuroprotection et en évaluer l'efficacité (Miller et O'Callaghan, 2015). D'autres ont mis l'accent sur des constats sévères et réaffirment la nécessité d'améliorer cette recherche pour tenter d'enrichir notre compréhension des changements pathologiques authentifiés par ces marqueurs et/ou pour rechercher de nouveaux paramètres plus discriminants (Katz, 2004; McGhee et al. 2013).

De nombreux marqueurs biologiques, neurophysiologiques ou de neuroimagerie sont identifiés pour la MP. Plusieurs d'entre eux ont été corrélés à la progression de la maladie, mais pour l'heure aucun n'a été validé (Sharma et al., 2013). Certains marqueurs sont en lien avec le déclin cognitif et constituent l'un des principaux enjeux stratégiques pour la mise au point de nouveaux traitements neuroprotecteurs (Svenningsson et al., 2012). En effet, l'aggravation des troubles cognitifs jusqu'au développement d'une démence est une des conséquences probables de l'évolution de la MP pour laquelle les possibilités thérapeutiques demeurent limitées.

Face à ce problème, des profils caractéristiques cliniques et neurophysiopathologiques de l'évolution du déclin cognitif dans la MP sont activement recherchés pour différencier plus finement un déclin cognitif anormal ou pour mieux connaître ses mécanismes sous-jacents. Ces profils rassemblent des données très diverses acquises par différentes technologies chez des cohortes de patients qui peuvent voir leur état se dégrader plus ou moins rapidement. Différents auteurs mettent en relief l'intérêt de l'analyse quantitative des activités électrophysiologiques (EEG) dans l'étude du déclin cognitif lié à la MP (Caviness et al., 2007; Kamei et Morita, 2013; Benz et al., 2013; Dubbelink et al., 2013).

Les recherches conduites jusqu'ici sont fortement concentrées sur la quantification du ralentissement de l'EEG à l'éveil, et montrent que celui-ci peut être corrélé à l'importance du déclin cognitif lié à cette maladie. Il subsiste cependant un certain nombre de carences au sujet des caractéristiques EEG du déclin cognitif. Tout d'abord, les études concernant les rythmes majeurs du sommeil sont moins abondantes. Pourtant, lorsqu'elles existent, les données disponibles suggèrent des modifications des FS dans la MP (Brunner et al., 2002; Margis et al., 2015; Christensen et al., 2014; Latreille et al., 2015; Christensen et al., 2015).

D'autre part, on postule que la dégénérescence des cellules nerveuses bouleverse l'organisation fonctionnelle des activités de différentes structures cérébrales (Gratwicke et Foltynie, 2015). Ces relations fonctionnelles entre ces structures sont souvent analysées en termes de « couplages ». La reconnaissance et la caractérisation de ces changements de couplages induits par l'évolution de la MP est un problème épineux mais important, ce qui explique l'intérêt croissant pour l'étude des corrélations temporelles² entre des activités EEG. C'est de cette manière, par exemple, que l'évolution des symptômes moteurs de la MP a été reliée à une augmentation anormale du degré de couplage ou de synchronie entre certains rythmes corticaux et sous-corticaux (Silberstein et al., 2005; Moazami-Goudarzi et al., 2008). Pour De Hemptine et collaborateurs (2013), l'analyse du couplage phase-amplitude entre les rythmes bêta et gamma du cortex moteur primaire permet de distinguer des sujets atteints de la MP d'une population présentant une dystonie primaire craniocervicale et pourrait aider à comprendre les mécanismes de la stimulation cérébrale profonde. Cette stimulation est une technique chirurgicale utilisée, sous certaines conditions³, pour traiter les symptômes moteurs de la MP. Elle consiste à implanter dans une région cérébrale précise des électrodes reliées à un petit générateur d'impulsions afin d'y délivrer des courants électriques (Miocinovic et al., 2013). Les mécanismes par lesquels la stimulation cérébrale profonde améliore les symptômes

² On considère que de telles corrélations temporelles, baptisées « connectivités fonctionnelles » par Friston et al., (1993), résultent des interactions entre les régions cérébrales.

³ La stimulation cérébrale profonde est généralement proposée à des patients MP qui ont développé des complications motrices invalidantes mais qui répondent encore à la lévodopa et qui ne présentent pas de troubles axiaux et cognitifs sévères (Okun, 2012).

moteurs de la MP sont méconnus et les paramètres de la stimulation électrique (fréquence, amplitude, etc.) sont ajustés par essais et erreurs avant d'obtenir un effet thérapeutique optimal (Miocinovic et al., 2013). De Hemptine et collaborateurs (2013; 2015) émettent l'hypothèse que le mécanisme d'action de la stimulation cérébrale profonde dans la MP pourrait résider dans la réduction d'un couplage phase-amplitude trop élevé des rythmes bêta et gamma au sein des boucles cortico-striato-thalamo-corticales. Néanmoins, la question de l'origine de ces élévations du couplage entre rythmes cérébraux et leurs relations avec la progression de la dénervation dopaminergique est encore ouverte (Javor-Duray et al., 2015).

Dans le domaine des symptômes cognitifs de la MP, la recherche de changements analogues demeure fragmentaire. Les quelques études d'EEG et de magnétoencéphalographie disponibles ont utilisé des mesures de cohérence ou de synchronie entre des signaux de mêmes fréquences enregistrés à l'éveil (Stoffers et al. 2008; Dubbelink et al., 2013; Fonseca et al., 2013; Jeong et al., 2015; Bertrand et al., 2016). Les résultats montrent qu'il est possible d'observer des changements de cohérence/synchronie chez les patients MP souffrant de troubles cognitifs ou à risque de développer une démence. Cependant, les effets probablement multiples, de l'évolution de la MP sur ces mesures dites de connectivité cérébrale restent mal caractérisés. En outre, on ne dispose pas encore de données concernant le sommeil ou le couplage phase-amplitude entre deux rythmes cérébraux différents (*phase-amplitude cross-frequency coupling*). Des analyses complémentaires des données recueillies par Latreille et al., (2015), qui nous sont disponibles, peuvent permettre d'explorer l'intérêt de l'analyse du couplage phase-amplitude pour l'étude des liens entre changements EEG et déclin cognitif dans la MP.

Notre objectif était donc d'explorer si l'analyse de quelques paramètres du couplage cortico-cortical entre des FS et des rythmes plus lents de l'EEG permettrait d'observer d'autres différences significatives entre les trois groupes de sujets étudiés par Latreille et collaborateurs (2015). Cette question est examinée ici par l'extraction des caractéristiques discriminantes du couplage phase-amplitude entre des signaux EEG enregistrés dans différentes régions du cuir chevelu. Plus précisément, nous avons entrepris d'analyser de

grandes quantités de valeurs de couplage phase-amplitude entre des FS et des rythmes plus lents obtenues à partir des mêmes données EEG de l'étude de Latreille et al., (2015). Celles-ci provenaient de trois groupes différents : un groupe de 13 patients avec la MP qui ont développé une démence au cours de l'étude (MPD), un groupe de 45 patients avec la MP restés non déments (MPnD) et 44 sujets contrôles sains. Sur l'EEG, les FS correspondent à des bouffées d'ondes quasi-sinusoïdales, de courte durée (0,5 à 2 secondes) et de fréquence variant de 11 à 15 ou 16 Hz (Urakami et Kostopoulos, 2012). Certains travaux ayant suggéré que les FS sont plus lents dans les régions frontales (~ 12 Hz) et plus rapides (~ 14 Hz) dans les régions postérieures (De Gennaro et Ferrara, 2003; Urakami et Kostopoulos, 2012), dans notre étude ces signaux ont été filtrés en deux sous-bandes de fréquences sigma: FS lents [11-13 Hz], FS rapides [13-15 Hz]. Nous avons analysé le couplage entre ces deux bandes FS et cinq sous-bandes de basses-fréquences delta: [0.6-0.8Hz], [0.8-1.0Hz], [1.0-1.2Hz], [1.2-1.4Hz] et [1.4-1.6Hz]. Nos objectifs étaient : 1) extraire les combinaisons de fréquences du couplage entre l'amplitude des FS et le cycle d'ondes lentes qui discriminent le plus les groupes tout en apportant une information non redondante; 2) analyser les variations de ces paramètres qui permettent de détecter des différences significatives liées aux positions des électrodes entre ces trois groupes de sujets.

La structure du manuscrit est la suivante.

Le premier chapitre introduit le contexte et la problématique de ce travail. Après avoir donné un aperçu des caractéristiques cliniques de la MP, certains résultats concernant les corrélats cérébraux du déclin cognitif seront décrits dans notre recension des écrits. Nous présenterons plus en détails les indications fournies par l'EEG quantifié de l'éveil et du sommeil. La dernière partie de cette revue résumera les principales données se rapportant à l'étude du couplage phase-amplitude (CPA) dans la MP.

Le second chapitre présente la méthodologie de l'ensemble des analyses que nous avons menées en vue de détecter d'éventuelles différences entre les groupes. Il décrit les paramètres choisis pour quantifier le CPA entre des FS et des ondes de plus basses fréquences. Il présente les pré-traitements statistiques que nous avons effectués à partir de

dix combinaisons de paramètres fréquentiels pour réduire le volume de données de CPA à analyser aux paires de basses fréquences delta/FS les plus informatives et les moins redondantes. Trois méthodes statistiques exploratoires ont été utilisées successivement : une analyse factorielle en axes principaux, une analyse discriminante pas à pas et une régression logistique binaire. Ensuite, nous avons comparé les moyennes de CPA obtenus chez les trois groupes au moyen d'une série d'ANOVA appliquées aux paramètres extraits afin de décrire ce qui les distingue.

Après avoir détaillé dans un troisième chapitre les résultats de ce travail, les principales différences observées entre ces groupes seront résumées et discutées dans le quatrième chapitre.

CHAPITRE I

PROBLÉMATIQUE

1.1 Introduction

À une époque où la MP est l'une des affections neurodégénératives les plus fréquentes dans la population âgée de plus de 65 ans, on ne dispose toujours d'aucun traitement curatif de cette maladie (de Lau et Breteler, 2006; Hirtz, D., et al. 2007; Obeso et al, 2010). À cette problématique s'ajoute celle du vieillissement des populations qui fait craindre une augmentation du nombre de nouveaux cas de MP d'ici 2030 (Dorsey et al., 2007). La triade de symptômes moteurs qui caractérise la MP est l'aspect le plus facile à reconnaître et le seul à avoir vraiment bénéficié des retombées thérapeutiques des recherches qui, en révélant la diminution des neurones dopaminergiques, sont à l'origine des traitements permettant de pallier temporairement ce déficit. Ces derniers atténuent les symptômes moteurs classiques des premiers stades de la maladie mais n'agissent pas ou peu sur d'autres aspects importants comme les symptômes non-moteurs, qui incluent entre autres les troubles cognitifs ou du sommeil. De plus, leur efficacité décroît avec l'évolution des lésions des structures cérébrales de la MP. Aux stades avancés, la MP s'avère extrêmement invalidante et la qualité de vie se dégrade graduellement, en raison de la sévérité croissante des symptômes moteurs et non-moteurs (Obeso et al, 2010; Smith et al., 2012; Berg et al., 2014).

L'évolution probable du déclin cognitif vers une démence, comme l'insuffisance des traitements disponibles, représentent une problématique majeure de la MP. Le développement de nouveaux outils thérapeutiques permettant non seulement de réduire les symptômes de la maladie mais aussi de ralentir la progression de la neurodégénérescence reste l'objectif clé de la recherche clinique sur les maladies neurodégénératives (McGhee et al., 2013; Brichta et al. 2013; Lin et Wu, 2015).

Cependant, jusqu'à maintenant, aucun médicament développé pour modifier le cours des maladies neurodégénératives, comme la MP, n'a démontré son efficacité et les problèmes à résoudre avant de venir à bout de cet insuccès thérapeutique sont nombreux. Parmi les écueils identifiés dans la littérature, on peut citer deux facteurs: 1) les difficultés pour identifier de façon précoce les troubles cognitifs de la MP; et 2) les incertitudes concernant la physiopathologie du déclin cognitif et les facteurs qui déterminent la vitesse de progression de la MP (Obeso et al, 2010; Caviness et al 2011; McGhee et al., 2013; Brichta et al., 2013; Irwin et Trojanowski, 2013; Compta et al., 2013; Ellis et al., 2016). En effet, les études cliniques se heurtent à des difficultés de choix qui concernent aussi bien l'identification des processus physiopathologiques responsables du développement d'une démence que l'évaluation et le suivi des étapes évolutives de la MP (Obeso et al, 2010; Lin et Wu, 2015). De surcroît, la rapidité de cette progression est très variable et de nombreuses questions subsistent au sujet des liens unissant les aspects épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques du déclin cognitif (Hely et al., 2008; Caviness et al 2011; Irwin, et al. , 2012). Pour Caviness et collaborateurs (2011), les nombreuses zones d'ombres entourant l'évolution du déclin cognitif représentent un obstacle majeur au développement de traitements visant à améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une MP.

Pour cette raison, plusieurs approches sont proposées pour rechercher des paramètres qui se modifient en fonction de la progression de la maladie afin de pouvoir affiner la caractérisation des stades évolutifs du déclin cognitif. Des chercheurs s'intéressent à l'apport potentiel de l'analyse quantifiée de l'EEG et des études retrouvent une association entre la sévérité du déclin cognitif et des anomalies électrophysiologiques comme un ralentissement de l'EEG à l'éveil (Klassen et al, 2011; Kamei & Morita, 2013; Caviness, 2014; Dubbelink, et al., 2014). L'étude plus récente des caractéristiques de l'EEG du sommeil des personnes avec une MP permet également de mesurer diverses modifications de l'activité électrique cérébrale. Latreille et al. (2016) ont rapporté un ralentissement de l'EEG au cours du sommeil paradoxal chez des sujets souffrant de la MP qui ont ultérieurement développé une démence. Par ailleurs, l'analyse de l'EEG du sommeil lent montre que l'amplitude des ondes lentes et la densité des FS sont diminuées chez les patients atteints de la MP par rapport aux sujets sains (Christen et al., 2014;

Latreille et al., 2015). Ces anomalies sont plus marquées chez les individus MP qui ont ultérieurement développé une démence, avec principalement une amplitude et une densité des FS plus réduites dans les régions cérébrales postérieures. Enfin, d'autres études utilisent des méthodes dites d'analyse de la connectivité afin d'isoler des dysfonctionnements ou des changements affectant le niveau de couplage ou d'interaction entre différentes régions cérébrales. Cette approche a déjà permis d'observer une augmentation ou une diminution de la cohérence ou de la synchronie entre des signaux EEG ou MEG chez des patients à différents stades de la MP (Stoffers et al. 2008; Dubbelink et al., 2013; Fonseca et al., 2013; Jeong et al., 2015; Bertrand et al., 2016). Par contre, ces travaux s'appuient sur des méthodes différentes et aucun des paramètres actuellement proposés ne fait l'objet d'un consensus.

Dans tous les cas, des travaux sont encore nécessaires pour affiner l'analyse et l'utilisation des paramètres pertinents de l'EEG susceptibles de se modifier en fonction de la progression de la MP et du déclin cognitif associé. En particulier, les méthodes dites de connectivité cérébrale sont encore très peu utilisées dans l'étude du déclin cognitif lié à la MP et n'ont pas été appliquées à des enregistrements du sommeil. En outre, à notre connaissance, l'analyse des relations entre différentes bandes de fréquences n'a pas été employée dans ce domaine, alors que des études sur les signes moteurs de la MP ont rapporté des augmentations du couplage phase-amplitude (López-Azcárate et al., 2010; Shimamoto et al., 2013; De Hemptine et al., 2013). Bien que ces observations ne soient pas bien comprises, l'excessivité de cette forme de couplage est actuellement proposée comme un marqueur potentiel de la MP (López-Azcárate et al., 2010; Shimamoto et al., 2013; De Hemptine et al., 2013; 2015; Swan et al., 2015).

Cependant, ces investigations n'ont pas envisagé l'intérêt de cette technique de manière plus générale, notamment pour déterminer si ces modifications du couplage phase-amplitude observées dans la MP varient aussi selon l'évolution du déclin cognitif. Cette thèse s'intéresse à cette thématique et explore le couplage phase-amplitude entre des FS et des activités de basses fréquences (rythme delta). Les travaux présentés sont centrés sur l'exploitation des modifications de l'EEG du sommeil lent identifiées par Latreille et collaborateurs (2015). Notre travail consiste à voir si l'analyse des variations du CPA

permet de dégager de nouvelles différences statistiquement significatives susceptibles d'enrichir nos connaissances sur les anomalies EEG liées au déclin cognitif dans la MP.

1.2 Études des corrélats anatomo-fonctionnels du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson

De nombreux aspects des structures et des fonctions du système nerveux changent au cours de la MP. Cette section ne couvrira pas tout le champ de sa pathophysiologie. La première partie rappelle quelques aspects neuropathologiques de cette maladie ce qui permet d'entrevoir son hétérogénéité. La deuxième partie relate succinctement quelques uns des principaux corrélats pathophysiologiques du déclin cognitif observés dans la MP.

1.2.1 Bases neuropathologiques : perte neuronale et changements cytologiques

La MP se caractérise par une perte progressive des neurones dopaminergiques (DA) nigrostriés et par la présence de corps d'inclusion intraneuronale composés majoritairement par des amas anormaux d'une protéine, l'alpha-synucléine (Dickson et al., 2009). Ces inclusions sont appelées corps et neurites de Lewy en fonction de leur forme et de leur localisation. Ainsi, les corps de Lewy sont sphériques ou ovales et sont principalement localisés au niveau du corps cellulaire des neurones. Les neurites de Lewy peuvent être filiformes et affectent les dendrites et les axones.

Au sein du mésencéphale, les lésions DA ne sont pas distribuées de façon uniforme et sont concentrées dans la substance noire⁴ pars compacta⁵ (SNc ou groupe DA A9). Des études immunohistochimiques conduisent à distinguer deux groupes de neurones DA de la SNc : 1) les neurones de la partie dorsale de la SNc (SNc-d) sont immunoréactifs pour l'enzyme tyrosine hydroxylase et pour la calbindine, et 2) les neurones de la partie ventrale de la SNc (SNc-v) sont immunoréactifs à la tyrosine hydroxylase mais pas à la calbindine et ils sont immunopositifs à la calrétinine, une protéine liant le calcium,

⁴ La substance noire est un noyau du mésencéphale qui avec deux autres structures mésencéphaliques, l'aire tegmentale ventrale (VTA ou groupe A10) et l'aire rétrobulbaire (RRA ou groupe A8) renferment la majorité des neurones DA du système nerveux.

⁵ La SNc forme un feuillet compact de cellules DA situé sur la partie dorsale de la SN.

également retrouvée dans l'aire tegmentale ventrale et la SNc-d. Par ailleurs, avec l'oxydation liée à l'âge, les neurones DA se pigmentent et la neuromélanine s'accumule dans la SNc. Les neurones de la SNc-v (pauvres en calbindine) seraient plus pigmentés que ceux de la SNc-d et de l'aire tegmentale ventrale et seraient plus vulnérables à la dégénérescence dans la MP. La dégénérescence serait moins sévère dans les autres groupes de neurones DA du mésencéphale et les pertes cellulaires dans l'aire tegmentale ventrale se situeraient entre 40 et 50% (Damier et al., 1999; Jellinger, 2012). Au niveau de la SNc, la perte neuronale serait plus importante dans les régions caudale et ventro-latérale que dans les cellules réactives à la calbindine et s'étendrait en suivant une progression caudo-rostrale, latéro-médiale et ventro-dorsale (Jellinger, 2012). Cette topographie des lésions DA s'avère différente des pertes neuronales observées au cours du vieillissement normal (Hindle, 2010). L'apparition du syndrome parkinsonien est liée à ces lésions de la SNc qui entraînent une dénervation du striatum et altèrent le fonctionnement des boucles cortico-baso-thalamo-corticales (Lang et Lozano, 1998). La chronologie du processus de dénervation DA est mal définie mais s'opère lentement sur plusieurs dizaines d'années. On ne sait pas dater le début du processus neurodégénératif mais au moment où le diagnostic de la MP est posé, 60% des cellules DA de la substance noire seraient perdues (Shulman, De Jager et Feany, 2011). On cherche actuellement des indices plus précoces dans l'espoir de faciliter l'étude de l'évolution de la maladie et l'émergence d'outils de traitement ou de prévention (Berg et al., 2014).

La MP affecte à différents degrés d'autres systèmes neuronaux et d'autres structures du cerveau (Jellinger, 2012). La neurodégénérescence atteint ainsi plusieurs noyaux distincts du tronc cérébral. Les lésions peuvent concerner les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, les neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert et des noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux, les neurones sérotoninergiques des noyaux raphé et les neurones du noyau du nerf vague (Dickson et al., 2009). L'intensité des lésions non-DA semblent variable d'où l'existence de certaines différences dans l'expression clinique et la vitesse d'évolution des symptômes moteurs et non-moteurs de la MP, notamment en ce qui concerne le déclin cognitif (Kehagia et al., 2010; Jellinger, 2012; Halliday et al., 2014). En effet, les troubles cognitifs sont généralement considérés comme la conséquence clinique de l'évolution de différents groupes de lésions cérébrales

dégénératives survenant plus ou moins rapidement au cours de la MP. Par contre, les facteurs qui déterminent la vitesse à laquelle elles se forment restent une question ouverte (Obeso et al, 2010). Dans ce contexte, les études de cohortes apportent une contribution utile à l'étude de l'histoire naturelle du déclin cognitif dans la MP.

1.2.2 L'évolution du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson

De manière générale, les études sur l'état cognitif des personnes qui développent une MP distinguent trois catégories de patients : les sujets dont l'état cognitif est a priori normal, les patients avec un trouble cognitif léger (TCL) et les patients avec une détérioration cognitive suffisamment sévère pour répondre aux critères diagnostiques de démence associée à la MP (Emre et al., 2007). La plupart des auteurs reconnaissent aujourd'hui que cette maladie s'accompagne fréquemment d'un déclin cognitif, et les domaines les plus touchés sont les fonctions exécutives, certains aspects de l'attention et de la mémoire épisodique et les fonctions visuospatiales (Emre, 2003; Emre et al., 2007). Muslimovic et collaborateurs (2005) rapportent notamment que des patients « *de novo* » ont des performances plus faibles à des tests évaluant la vitesse psychomotrice, l'attention, le rappel libre en mémoire épisodique et les fonctions exécutives.

Une démence peut également apparaître avec l'évolution de la MP. Les études transversales estiment qu'environ un tiers des patients présentent ce type de déficit (Aarsland et Kurz, 2010). Par ailleurs, une étude longitudinale montre que le pourcentage de patients survivants qui ont développé une démence s'élevait à 80% après 20 ans d'évolution (Hely et al., 2008). En outre, le stade de démence pourrait être atteint en moyenne 10 ans après le diagnostic de MP, mais certaines personnes voient leur état se détériorer plus rapidement alors que pour d'autres, la progression de la maladie s'échelonne sur plusieurs années sans que des problèmes cognitifs sévères ne soient notés (Hely et al., 2008; Pagonabarraga et Kulisevsky, 2012; Williams-Gray et al. 2013). La question des facteurs de risque et de protection qui influencent le rythme d'évolution du déclin cognitif dans MP est donc fondamentale. Différentes équipes de chercheurs ont déjà répertorié plusieurs facteurs de risque de développer une démence dans la MP dont les principaux sont l'âge, la sévérité du syndrome parkinsonien (troubles de la posture, de

l'équilibre ou de la marche), la durée de la maladie et l'existence de troubles de l'humeur ou de symptômes psychotiques tels que des hallucinations visuelles (Aarsland et Kurz, 2010; Anang et al., 2014). La présence d'un TCL, d'un trouble comportemental en sommeil paradoxal et une dysautonomie sont aussi associés à un plus haut risque de développer une démence dans la MP (Pedersen et al., 2013; Anang et al., 2014). Des chercheurs suggèrent également que les patients avec une symptomatologie qualifiée de « corticale postérieure », incluant des troubles visuo-spatiaux, semblent plus susceptibles de développer une démence que ceux qui montrent uniquement des troubles caractéristiques d'un dysfonctionnement sous-cortico-frontal (Williams-Gray et al., 2009).

1.2.3 Physiopathologie du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson

Les processus physiopathologiques des troubles cognitifs dans la MP ne sont que partiellement compris. Les nombreux déficits neurochimiques occasionnés par la MP sont tous susceptibles d'être reliés aux principaux troubles cognitifs observés chez les individus qui en souffrent, mais c'est surtout le rôle des lésions affectant les systèmes dopaminergiques et cholinergiques qui est actuellement mis en relief (Halliday et al., 2014). Des incertitudes persistent tout de même à propos des modifications neurochimiques à l'origine du développement d'une démence dans la MP. Par exemple, Dickson et collaborateurs (2009) constatent que l'effet des traitements cholinergiques sur les symptômes cognitifs de la MP est limité, et qu'on ne peut donc pas attribuer la présence d'une démence au seul dysfonctionnement du système cholinergique. Des revues de littérature récentes soulignent que l'apparition d'une démence se produit dans le contexte d'une MP préexistante bien définie et donc d'un déficit sévère en dopamine au sein des voies ascendantes nigrostriatales complété par la lésion des autres voies sous-corticales ascendantes. Les altérations additionnelles les plus documentées concernent les projections cholinergiques vers l'ensemble du cortex issues du noyau basal de Meynert et des noyaux pédoculopontins et latérodorsaux qui innervent principalement le thalamus. Des lésions du locus coeruleus et des noyaux du raphé dorsal sont également retrouvées chez les patients avec une MP souffrant d'une démence, ce qui conduit à des déplétions noradrénergiques et sérotoninergiques (Dickson et al., 2009; Jellinger, 2012; Halliday et

al., 2014). Halliday et collaborateurs (2014) notent que le développement d'une démence corrèle avec une perte substantielle des neurones dopaminergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques projetant vers le néocortex et les structures limbiques. S'il existe un certain consensus sur l'existence de ces modifications neurochimiques, le rôle spécifique de ces différentes atteintes demeure à préciser.

Par ailleurs, des études *post-mortem* révèlent que la présence d'une démence dans la MP est associée à différentes atteintes neuropathologiques qui incluent principalement: 1) des lésions sévères des voies ascendantes sous-corticales, 2) des corps de Lewy corticaux et limbiques en plus des corps de Lewy sous-corticaux (maladie des corps de Lewy diffus) avec ou sans l'existence concomitante de lésions typiques de la maladie d'Alzheimer (plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaires), et 3) la présence d'une maladie cérébrovasculaire (Halliday et al., 2008; Dickson et al., 2009; Compta et al., 2011; Jellinger, 2012; Irwin et al., 2013; Halliday et al., 2014). Il semble exister un débat sur les frontières séparant la MP compliquée d'une démence et la démence à corps de Lewy ainsi qu'autour du problème de la cooccurrence d'une maladie d'Alzheimer et d'une maladie des corps de Lewy (Marsh et Aarsland, 2005; Berg et al., 2014; Petrova et al., 2015).

En outre, ces lésions sont aussi observées en cas de vieillissement normal mais elles sont nettement moins abondantes et moins diffuses que dans les maladies neurodégénératives (Hindle, 2010). Il apparaît cependant important de mieux comprendre le vieillissement physiologique et ses déterminants dans la mesure où il représente le principal facteur de risque impliqué dans la survenue et la vitesse de progression de la MP (Obeso et al., 2010; Hindle, 2010; Reeve, Simcox et Turnbull, 2014). Au-delà de la nécessité de bien connaître le vieillissement normal pour distinguer les changements qu'il entraîne de ceux caractéristiques d'une MP, on pense que ces études apporteront également des informations importantes concernant les stratégies d'intervention susceptibles de prévenir ou de compenser certains effets de l'âge (Hindle, 2010; Jellinger et Attems, 2013). En effet, le vieillissement physiologique et la neurodégénérescence sont conçus le plus souvent comme des processus évolutifs complexes et hétérogènes différents mais intriqués (Hindle, 2010; Reeve et al., 2014). Ils ont tout d'abord pour points communs

d'être associés à des modifications cérébrales très variables d'une région ou d'une population neuronale à une autre et selon les individus. De plus, on sait que les effets du vieillissement et de la neurodégénérescence sur la cognition peuvent aussi être très différents d'une personne à l'autre. Cette variabilité interindividuelle conduit des chercheurs comme Jellinger et Attems (2013) à souligner l'importance de comprendre les mécanismes de la neuroplasticité en lien avec la notion de « réserve cognitive ». Cette « réserve » est un concept théorique introduit pour expliquer que des lésions neuropathologiques peuvent être quantifiées en l'absence de manifestations cliniques (Hindle et al., 2016). Ce concept renvoie plus ou moins clairement à l'idée d'une plasticité du cerveau qui serait plus grande chez certains individus que chez d'autres, ce qui leur permettrait de compenser plus longtemps les lésions induites par une maladie neurodégénérative comme la MP. On a, par exemple, suggéré l'existence d'un impact de cette « réserve cognitive » sur la symptomatologie de la MP (Hindle et al., 2016). Mais Hindle (2010) insiste également sur l'importance de mieux comprendre les interactions entre le vieillissement et la MP. Pour cet auteur, la pathogenèse, l'expression clinique et le mode de progression de la MP, incluant la survenue d'une démence, doivent être envisagés comme le résultat d'interactions complexes entre les effets propres du vieillissement et d'autres facteurs de risque individuels qui affectent l'état de santé général (Hindle, 2010). Il rappelle aussi que le vieillissement pourrait influencer non seulement la présentation clinique des symptômes de la MP mais aussi l'efficacité des différents traitements pharmacologiques. Il y a donc un intérêt pragmatique concret à vouloir comprendre et mesurer l'importance de cet effet de l'âge.

À travers ces quelques éléments, on mesure combien la pathogenèse de la démence dans la MP est de nature hétérogène et multifactorielle. L'importance de progresser dans l'identification des dysfonctionnements cérébraux à l'origine du déclin cognitif dans la MP est maintenant admise et les techniques d'imagerie cérébrale pourraient y contribuer (Mak et al., 2015).

1.3 Études d'imagerie cérébrale et d'EEG du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson

Le recours aux techniques d'imagerie cérébrale et d'EEG a permis de détecter des

changements structuraux et fonctionnels chez des sujets atteints de la MP qui ont pu être corrélés à la sévérité du déclin cognitif. Ainsi, une atrophie cérébrale et un hypométabolisme ont été décrits chez des patients avec une MPD par rapport à des sujets témoins sains. Cependant, les relations exactes entre ces modifications structurales et fonctionnelles demandent encore à être précisées.

1.3.1 Imagerie cérébrale et déclin cognitif dans la maladie de Parkinson

Différentes études d'imagerie cérébrale anatomique par résonance magnétique (IRM) indiquent que par rapport à un groupe de sujets sains, des sujets avec une MPD présentent un volume cortical plus atrophié notamment dans les régions frontales, temporales, pariétales et occipitales (Burton et al., 2004; Hwang et al., 2013). À titre d'exemple, Burton et collaborateurs (2004) ont observé, à l'aide de la *voxel based morphometry*⁶, des réductions locales du volume de matière grise plus importante chez un groupe de 26 sujets avec une MPD que chez un groupe contrôle de 36 sujets sains. L'atrophie était observée 1) de manière bilatérale dans le lobe occipital, le lobe temporal (hippocampe et gyrus hippocampique) et le thalamus; 2) à droite dans le cortex préfrontal, le putamen et la queue du noyau caudé; 3) à gauche dans le lobe pariétal. Par ailleurs, ces auteurs décrivent également une atrophie dans le lobe frontal plus importante chez un groupe de 31 patients avec la MPnD que chez les sujets sains. Le taux d'atrophie occipitale mise en évidence par ces auteurs permettaient également de distinguer le groupe de patients MPD des patients MPnD chez qui les changements étaient moins marqués.

Zarei et collaborateurs (2013) suggèrent que la sévérité de la MP, évaluée selon l'échelle de Hoehn et Yahr (H&Y), est associée à une réduction de l'épaisseur corticale dans certaines régions motrices du lobe frontal, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, les cortex occipital, temporal et préfrontal dorsolatéral. Ces chercheurs ont montré qu'aux premiers stades de la maladie, les patients MPnD avec un score de Hoehn et Yahr ≤ 2 ne se différenciaient pas des sujets sains. Cependant, l'épaisseur corticale était significativement plus réduite chez les patients MPnD à un stade de sévérité modérée

⁶ La *voxel based morphometry* est une méthode développée pour analyser l'ensemble du cerveau, voxel par voxel (*volumetric pixel*, élément unitaire des images numériques en trois dimensions).

avec un score de 2 à 4 et chez les patients MPD avec un score supérieur à 3 que chez les sujets sains. Au stade modéré de la MPnD, l'atrophie prédominait au niveau frontal⁷, pariétal (gyri supramarginal et angulaire), inféro-temporal et du cortex cingulaire postérieur. Au stade de MPD, cette réduction était étendue dans les régions frontale, temporale et pariétale postérieure.

Des anomalies morphologiques de la matière grise ont également été retrouvées chez des sujets MP atteints d'un TCL, mais les données sont variables et toujours débattues (Mak et al., 2015). Selon une revue de la littérature récente, l'étude de la matière blanche au moyen de l'imagerie pondérée⁸ en diffusion conduirait à des résultats plus consensuels (Mak et al., 2015). Plusieurs études en imagerie pondérée en diffusion ont observé une baisse de l'anisotropie fractionnelle de la diffusion de l'eau⁹ dans la matière blanche chez des sujets souffrant d'une MPD ou d'une MPnD (Rae et al., 2012; Mak et al., 2015).

Différentes études ont rapporté que l'anisotropie mesurée dans des faisceaux de fibres de matière blanche qui connectent différentes régions frontales et postérieures était plus réduite chez des patients MPD, MPnD ou MP-TCL que chez des sujets sains (Kendi et al., 2008; Gattellaro et al., 2009; Hattori et al., 2012; Rae et al., 2012; Agosta et al., 2014; Mak et al., 2015). La réduction d'anisotropie décrite dans ces études, impliquait généralement le cingulum, le genou du corps calleux, les faisceaux longitudinal supérieur, fronto-occipital inférieur et unciné ainsi que la corona radiata (parties antéro-supérieure ou antéro-postérieure). Par exemple, Hattori et al., (2012) observent que l'anisotropie était plus faible dans ces régions chez des patients avec un diagnostic de MP-TCL, de MPD et de démence à corps de Lewy que chez des sujets sains. Cependant, les comparaisons de groupe entre les patients MP-TCL, et MP sans trouble cognitif, les

⁷ Chez les patients MPnD modérés comparés aux sujets sains, l'atteinte frontale droite touchait les aires motrices, le gyrus frontal supérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral. Dans l'hémisphère gauche, les régions atrophiées incluaient le précunéus, le cortex prémoteur, le gyrus frontal supérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus fusiforme.

⁸ L'imagerie pondérée en diffusion (*Diffusion weighted imaging* ou DWI), une forme d'IRM sensible aux déplacements des molécules d'eau dans le tissu cérébral, permet de détecter des lésions de la matière blanche (ou de la matière grise).

⁹ Une baisse de l'anisotropie refléterait une atteinte de la microstructure des faisceaux de fibres de matière blanche qui connectent les régions de matière grise.

patients MP-TCL et MPD ou les patients MPD et avec une démence à corps de Lewis n'ont révélé aucun résultat significatif. Agosta et al., (2014) rapportent quant à eux une baisse significative des valeurs d'anisotropie dans différentes régions du cerveau¹⁰ (principalement au niveau frontal) chez des sujets MP-TCL comparativement à des sujets sains et à des sujets MP sans trouble cognitif. Par contre, cette étude montre aussi que les patients MP-TCL se distinguaient davantage des sujets MP sans trouble cognitif que du groupe contrôle. Dans ces deux études, les valeurs d'anisotropie observées chez des sujets MP sans trouble cognitif étaient similaires à celles des sujets sains (Hattori et al., 2012; Agosta et al., 2014).

Les troubles cognitifs dans la MP ont aussi été associés à l'accumulation d'hypersignaux de la substance blanche à l'IRM, un indice aspécifique d'une pathologie cérébro-vasculaire. Ceci conforterait l'idée que de multiples facteurs de comorbidité atteignant la matière blanche pourraient potentiellement aggraver le risque de développer une démence; par contre on ne dispose d'aucune donnée longitudinale (Mak et al., 2015).

L'imagerie cérébrale fonctionnelle au repos est également utilisée pour rechercher des modifications de l'activité cérébrale associées au déclin cognitif lié à la MP (Mak et al., 2015). La tomographie par émission de positons montre un hypométabolisme plus étendu chez des personnes souffrant d'une MP associée à un TCL à domaines multiples que chez des sujets MP sans trouble cognitif ou avec un TCL à domaine unique; celui-ci s'étendrait principalement aux régions frontales, pariétales et pariéto-occipitales (Huang et al., 2008; Lyoo et al., 2010). Huang et al., (2008) retrouvent aussi un métabolisme plus élevé dans le tronc cérébral et le cervelet chez des patients atteints d'une MP avec un TCL à domaines multiples que chez ceux avec un TCL à domaine unique ainsi que chez des sujets MP sans trouble cognitif, tandis qu'on ne détecte aucune différence significative entre ces deux derniers groupes. D'après Christopher et Strafella (2013), ces

¹⁰ Comparée à celle des sujets sains, cette anisotropie était plus réduite chez les patients MP-TCL dans partie antéro-supérieure de la corona radiata, le tronc du corps calleux et la partie antérieure du faisceau longitudinal supérieur. Par rapport aux sujets MP sans trouble cognitif, Agosta et al., (2014) retrouvent une réduction de l'anisotropie à peu près dans les mêmes régions, mais avec une distribution différente de l'atteinte de la corona radiata (partie antéro-inférieure) et des déficits additionnels dans d'autres régions : genou du corps calleux, parties antérieures des faisceaux fronto-occipital inférieur et unciné.

anomalies du métabolisme cérébral pourraient refléter une altération des différents réseaux cérébraux impliqués dans les dysfonctionnements cognitifs observés dans la MP et pourraient aider à identifier ou différencier des phénotypes cognitifs.

Finalement, des travaux en IRM fonctionnelle se sont intéressés aux modifications de la connectivité fonctionnelle (ou couplage) au sein d'un ensemble de régions activées « au repos » pour rechercher des biomarqueurs de la MP associée à un TCL et à une démence (cf Mak et al., 2015 pour revue). Cet ensemble de régions formerait un réseau appelé le « *default mode network* » (Raichle et al., 2001). Ce réseau impliquerait plusieurs régions cérébrales antérieures et postérieures interconnectées dont certaines ont montré des modifications structurelles ou métaboliques dans la MPD: une région médiane postérieure (précunéus et cortex cingulaire postérieure), une région pariétale inférieure et une région antérieure médiane (le cortex préfrontal ventro-médian et dorso-médian) (Raichle et al., 2001). D'après Mak et collaborateurs (2015), deux études de Baggio et collaborateurs ont montré que chez des sujets MP avec un TCL, la connectivité qui s'établit sur de longues distances entre des régions corticales et sous-corticales était réduite alors qu'il existait une augmentation de la connectivité plus locale.

1.3.2 EEG quantifié et déclin cognitif dans la maladie de Parkinson

1.3.2.1 Généralités

L'EEG est une technique d'exploration qui consiste à enregistrer des traces de l'activité¹¹ bioélectrique globale du cerveau. Les tracés EEG représentent les variations¹² au cours du temps de la différence de potentiel électrique entre deux électrodes données. Le signal EEG proviendrait surtout de la somme des activités électriques post-synaptiques d'un grand nombre de neurones corticaux, synchronisés par leurs afférences corticales et thalamo-corticales (Olejniczak, 2006; Buzsáki, 2006; Buzsáki et al., 2012). La MEG est l'enregistrement des signaux magnétiques accompagnant les signaux électriques captés

¹¹ Cette activité est recueillie au moyen d'électrodes placées sur le cuir chevelu, puis amplifiée et enregistrée sous la forme de tracés EEG.

¹² Ces variations de potentiels électriques peuvent être rythmiques et continues ou transitoires.

dans l'EEG. Toutefois, la MEG capterait essentiellement les activités électromagnétiques des sillons corticaux.

Les tracés EEG apparaissent sous la forme d'oscillations périodiques plus ou moins régulières. Leur fréquence et leur amplitude varient selon la zone cérébrale où on les enregistre, l'état d'activation ou de vigilance du système nerveux d'un sujet, son âge et différentes affections neurologiques. L'origine¹³ neurobiologique de ces ondes reste discutée. On estime que les différents rythmes EEG dépendent en partie de relations complexes entre le cortex cérébral et des noyaux du thalamus qui contiennent des neurones¹⁴ capables de se dépolariser et s'hyperpolariser de façon cyclique (Olejniczak, 2006; Stériade et al., 2006; Buzsáki, 2006). Les différents modes d'activité thalamique impliqués dans la régulation de la vigilance et des rythmes veille-sommeil sont eux-mêmes sous l'influence de la formation réticulaire ascendante du tronc cérébral et des noyaux supraoptiques hypothalamiques (Lim et Szymusiak, 2015).

1.3.2.2 L'EEG quantifié dans la maladie de Parkinson

L'EEG est un signal complexe composé de la superposition d'ondes ou de rythmes différents. Ces ondes sont étiquetées¹⁵ en fonction de leurs fréquences : delta (<4Hz), thêta (4-8Hz), alpha (8-12Hz), sigma (11-15 ou 16Hz), bêta (12-30Hz) et gamma (> 30Hz). Des grapho-éléments transitoires isolés ou répétitifs peuvent se superposer à ces rythmes; c'est le cas des FS. L'examen visuel de ce signal complexe, qui est utilisé pour détecter certaines modifications normales ou anormales de l'EEG afin d'apprécier le fonctionnement cérébral, a permis de décrire un certain nombre de figures caractéristiques de l'éveil et du sommeil ou de dysfonctionnements particuliers. L'EEG

¹³ Un circuit nerveux comprenant des voies excitatrices et inhibitrices peut présenter des propriétés et des caractéristiques qui permettent l'apparition d'une activité rythmique (Freeman, 1991; Stériade et al., 2006; Buzsáki et al., 2006).

¹⁴ Des chercheurs appellent ces neurones des « générateurs de rythmes » (ou oscillateurs). D'autres générateurs sous-corticaux et des générateurs corticaux sont envisagés; Buzsáki (2006), souligne le rôle des interneurons gabaergiques dans la diversité des rythmes et des relations qu'ils entretiennent entre eux.

¹⁵ Ces étiquettes ne permettent pas de préjuger des mécanismes physiologiques sous-jacents.

quantifié est un traitement mathématique du signal utilisé dans le but d'extraire des paramètres numériques susceptibles de refléter le processus interne étudié et d'effectuer des analyses ou des comparaisons statistiques.

Plusieurs équipes ont tenté d'isoler des corrélats électrophysiologiques du déclin cognitif dans la MP à partir d'une quantification des signaux EEG ou MEG. D'une manière générale, leurs travaux suggèrent qu'un certain nombre de paramètres EEG ou MEG varient de façon sensible avec la sévérité de l'atteinte cognitive liée à la MP et pourraient ainsi constituer des marqueurs neurophysiologiques potentiels du déclin cognitif (Neufeld et al., 1994; Caviness et al., 2007; Bonnani et al., 2008; Stoffer et al., 2008; Bosboom et al., 2009; Babiloni et al., 2011; Klassen et al., 2011; Benz et al., 2013; Dubbelink et al., 2013; Fonseca et al., 2013; Kamei et Morita, 2013; Bousleiman et al., 2014; Jeong et al., 2015; Latreille et al., 2016; Utianski et al., 2016). Ces travaux se caractérisent par une hétérogénéité des populations étudiées et ont utilisé différentes méthodes de traitement mathématique du signal ainsi que différentes approches comprenant des techniques linéaires ou non linéaires comme l'analyse spectrale ou la quantification des relations entre deux signaux EEG (Cromarty et al., 2016). Les principaux résultats de ces différentes études ne peuvent donc pas être comparés et il n'existe aucun consensus quant au choix des paramètres EEG pertinents.

Le but de cette section est de présenter succinctement les différences de profils EEG observées dans la MP en fonction du stade d'évolution du déclin cognitif ou par rapport à d'autres populations. Dans la plupart des cas, ces différences ont été observées au moyen d'une analyse spectrale, mais quelques équipes ont choisi des méthodes dédiées à la quantification des relations (ou couplages) statistiques entre les régions cérébrales. Plusieurs des études de connectivité fréquemment citées dans la littérature sur le déclin cognitif lié à la MP ont été faites en MEG. Elles seront donc aussi rapidement exposées.

Analyses spectrales de l'EEG

L'analyse spectrale de l'EEG, une méthode linéaire, est l'approche la plus répandue. Elle s'appuie le plus souvent sur la transformée de Fourier, un procédé mathématique qui permet de décomposer les oscillations de l'activité électrique globale du cerveau en une

somme de plusieurs sinusoïdes de fréquences et d'amplitudes différentes. L'EEG est généralement décomposé en bandes de fréquences correspondant aux rythmes décrits plus haut (delta, thêta, alpha, bêta, sigma et gamma). Cette décomposition permet de connaître l'amplitude au carré, appelée puissance, des différentes bandes de fréquences du spectre. La puissance spectrale ainsi mesurée témoigne des « niveaux de densité ou d'activité » de chacune de ces bandes de fréquences. La densité de la puissance spectrale absolue ou relative refléterait l'activité de populations de neurones en interaction qui sont impliqués dans différentes fonctions cérébrales (Weiner et Dang-Vu, 2016). On doit toutefois noter, au moins pour les fréquences alpha ou plus lentes, qu'une plus grande puissance indique plus de synchronisation entre neurones voisins, ce qui se produit surtout quand une région n'est pas activée.

Une majorité d'études consacrées au déclin cognitif ont mesuré de multiples paramètres dérivés de l'analyse spectrale. Les plus utilisés sont : la puissance spectrale totale, un indice de variabilité globale de l'activité EEG; la puissance spectrale absolue de chaque bande de fréquences; la puissance spectrale relative des différentes bandes de fréquences soit le pourcentage de la puissance spectrale totale se trouvant dans l'intervalle choisi, ce qui permet de connaître leur contribution dans la variabilité globale de l'activité EEG. La séparation en bandes de fréquences permet de calculer bien d'autres paramètres dont la puissance spectrale moyenne, la fréquence médiane (fréquence en dessous de laquelle se trouve 50% de la puissance électrique totale du tracé EEG) ou encore le pic spectral de la fréquence prédominante. Finalement, la puissance spectrale absolue ou relative peut être analysée globalement ou localement c'est-à-dire dans une ou plusieurs régions de chaque hémisphère. En effet, les modifications anormales de l'EEG peuvent être globales ou limitées uniquement à quelques dérivations et se présenter de façon unilatérale ou bilatérale. Une analyse limitée à un seul hémisphère ou à une seule région est donc parfois insuffisante pour détecter une augmentation ou une diminution de la puissance spectrale.

L'analyse de la puissance spectrale (absolue ou relative) dans différentes bandes de fréquences a été utilisée dans plusieurs études afin de tenter d'identifier des paramètres de l'EEG qui permettent de distinguer entre eux des patients présentant une MP avec ou sans

démence mais aussi d'un groupe contrôle ou d'un groupe de sujets atteints d'une autre maladie neurodégénérative (Caviness et al., 2007; Bonanni et al., 2008; Fonseca et al., 2013; Bousleiman et al., 2014; Latreille et al., 2015; 2016). L'essentiel des résultats obtenus indique que les paramètres spectraux permettant de discriminer les profils EEG des patients avec une MPD de celui des patients MPnD sont l'élévation de la puissance des rythmes lents (thêta et delta) et une réduction de la fréquence du rythme de fond dans les aires postérieures (Caviness et al., 2007; Fonseca et al., 2013; Bousleiman et al., 2014; Latreille et al., 2016).

D'autres articles suggèrent que la puissance spectrale de l'EEG pourrait permettre de distinguer des patients MP à haut risque de développer une démence de ceux qui restent non déments (Klassen et al., 2011; Gu et al., 2014; Latreille et al., 2015; 2016). Deux études de Latreille et al., (2015; 2016) ont retrouvé des changements sur l'EEG enregistré lors d'une évaluation initiale à l'éveil et au cours du sommeil chez un groupe de 18 patients atteints initialement d'une MPnD mais qui ont reçu un diagnostic de MPD lors de leur réévaluation quelques années plus tard. Ces chercheurs ont d'abord montré que les patients du groupe MPD se différenciaient significativement d'un autre groupe de patients MPnD restés non déments et d'un groupe de sujets sains aussi bien pour des paramètres de l'EEG d'éveil que pour l'EEG du sommeil lent et paradoxal. À l'éveil, le groupe MPD présentait une augmentation de la puissance spectrale absolue de la bande delta (0.5-4 Hz). La puissance relative des activités lentes (delta et thêta) était également plus élevée, surtout en pariétal et en occipital, et le pic de la fréquence dominante était plus faible en occipital. En sommeil paradoxal, on notait à nouveau une augmentation de la puissance spectrale des activités delta mais aussi du rythme thêta (4-8Hz) ainsi qu'une élévation de la puissance relative des activités lentes surtout en pariétal et en occipital. En sommeil lent, l'amplitude et la puissance de la bande sigma associée aux FS étaient significativement réduites sur les électrodes pariétales dans le groupe MPD. Leurs données ont ensuite montré que même chez les patients qui sont restés MPnD, la puissance delta était significativement plus élevée que chez les sujets sains aussi bien à l'éveil qu'en sommeil paradoxal et on notait une augmentation du thêta sur les électrodes temporales et pariétales en sommeil paradoxal. Enfin, chez les patients, les modifications observées en sommeil paradoxal dans les régions temporales et occipitales étaient

négativement corrélées aux performances visuospatiales. Ces deux études confirment donc la notion classique d'un ralentissement de l'activité EEG en cas de déclin cognitif. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, un ralentissement est également observé et celui-ci pourrait être lié aux altérations de l'activation cholinergique (Jeong, 2004). Concernant la baisse de l'amplitude des FS, des résultats similaires ont été retrouvés au cours du vieillissement normal et ce déclin était corrélé à des indices d'atrophie sulcale (Guazzeli et al., 1986).

La comparaison de la répartition de la puissance spectrale entre les différentes électrodes a également été utilisée. Fonseca et collaborateurs (2009) ont observé une amplitude absolue et relative du rythme thêta en postérieur plus élevée à l'éveil chez des patients atteints d'une MP-TCL ou une démence que chez des patients sans trouble cognitif et des sujets sains. Dans leur étude, les patients déments présentaient également une augmentation de l'amplitude absolue et relative du rythme delta dans les régions postérieures. Les modifications de ces paramètres vont dans le sens de ce qui a été trouvé chez des patients MPnD dans les travaux de Latreille et al., (2015; 2016). Par ailleurs, dans une revue de la littérature, Kamei et Morita (2013) rapportent qu'un indice, le *spectral ratio*, diminue de façon significative avec la progression de la MP, et ce au niveau de toutes les électrodes utilisées. Cet indice est représenté par le quotient : la somme des valeurs de la puissance absolue des rythmes alpha et bêta divisées par la somme valeurs absolues des rythmes delta et thêta. Selon Kamei et Morita (2013), la diminution de cet indice était plus marquée au niveau des régions frontales chez les patients avec des fonctions exécutives altérées comparativement aux patients sans troubles dyséxecutifs.

L'étude des relations entre différentes structures cérébrales en EEG et en MEG

Une autre alternative à l'analyse spectrale consiste à quantifier le degré d'interdépendance entre deux signaux issus de différentes régions cérébrales pour appréhender leurs relations fonctionnelles. Cette quantification est effectuée par différentes méthodes qualifiées de linéaires telles que la fonction de cohérence basée sur l'interspectre des signaux ou par des méthodes non linéaires plus complexes telles que

certaines analyses de la synchronisation des oscillations. Parmi les plus utilisées dans le cadre du déclin cognitif lié à la MP, on peut citer par exemple deux indices de synchronisation : la vraisemblance de synchronisation (en anglais *Synchronization likelihood* ou SL) et l'indice appelé *phase lag index* dont la traduction libre pourrait être : indice de retard de phase. Une étude prospective de Bertrand et al., (2016) s'est focalisée sur deux autres mesures de connectivité entre signaux EEG: la « *valeur de verrouillage de phase* » ou *phase locking value* et l'entropie multi-échelle ou « *Multiscale Entropy Analysis* ».

De façon schématique, les approches non-linéaires sont issues de la théorie des systèmes dynamiques et de la théorie du chaos. On fera abstraction de ces concepts provenant des mathématiques et de la physique. Brièvement, la vraisemblance de synchronisation est une mesure qui indique à quel degré le signal d'un canal à un instant t est synchronisé avec les autres canaux (Stam et Van Dijk, 2002). Le *phase lag index* mesure l'asymétrie de la distribution des différences de phase entre deux signaux (Stam et al., 2007). La « *valeur de verrouillage de phase* » ou *phase locking value* est un indice statistique utilisé pour tester si la différence de phase entre deux électrodes reste constante au cours des enregistrements (Lachaux et al., 1999). L'entropie multi-échelle est présentée dans Bertrand et al., (2016) comme une manière d'appréhender la complexité de la dynamique cérébrale en mesurant la variabilité de l'EEG. Plus précisément, l'analyse multi-échelle de l'entropie mesure la prévisibilité d'une série temporelle à différentes échelles de temps.

La cohérence a été examinée dans une étude réalisée par Fonseca et collaborateurs (2013) où des patients MPD sont comparés à trois autres groupes : des patients MPnD, des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et des sujets contrôles. Les chercheurs ont observé que dans la bande bêta, la cohérence intra-hémisphérique fronto-occipitale ($F4-O2$, $F3-O1$) était plus élevée dans le groupe de patients MPD que les trois autres groupes alors qu'aucune différence significative n'était détectée dans la bande delta. Il existait également une différence significative pour la cohérence inter-hémisphérique frontale ($F3-F4$) dans les bandes de fréquences alpha et bêta, qui était plus élevée dans le groupe MPD que chez les patients malades d'Alzheimer. Dans une étude de la cohérence par

ondelettes¹⁶ à l'état de repos (yeux fermés), Jeong et al., (2015) observent également une augmentation de la cohérence des rythmes bêta entre plusieurs électrodes chez des sujets présentant une MPD comparativement à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et à des sujets sains. Cette tendance est surtout retrouvée entre les régions pariétales et temporales¹⁷. D'autre part, les patients MPD se différenciaient des sujets avec une maladie d'Alzheimer par des valeurs de cohérence plus élevées dans la bande de fréquence alpha.

Le recours à l'analyse de l'entropie multi-échelle et à la cohérence de phase évaluée par la valeur de « verrouillage en phase » des signaux EEG dans le domaine temps-fréquence a permis à Bertrand et al., (2016) d'observer des changements avant le développement d'une MPD. Cette étude prospective a été réalisée avec les mêmes volontaires que dans les articles de Latreille et al., (2016, 2016). Les EEG des 18 patients du groupe MPD ont été enregistrés à l'éveil à l'état de repos et comparés à ceux d'un groupe de 44 patients MPnD et d'un groupe de 37 volontaires sains. Les valeurs d'entropie multi-échelle ont été calculées pour différentes taille de fenêtre temporelle obtenues selon une méthode expliquée dans Bertrand et al. (2016). Les résultats montrent que l'EEG des patients MPD se différenciait par une variabilité significativement plus élevée sur l'échelle de temps la plus large ainsi que par des valeurs de *verrouillage en phase* plus faibles dans les basses fréquences, notamment dans la bande delta. Pour ces valeurs, les différences observées les plus fortes concernaient le degré de synchronie inter-hémisphérique des rythmes delta entre les paires d'électrodes postérieures. De plus, Bertrand et al., (2016) ont constaté que par rapport aux sujets contrôles, les deux groupes de personnes atteintes de la MP présentaient une variabilité du signal plus basse à une échelle de temps plus fine ainsi que des valeurs de *verrouillage en phase* plus élevées dans les hautes fréquences bêta et gamma. Les différences observées entre les groupes

¹⁶ Cette technique consiste à analyser la cohérence entre deux signaux pour chaque fréquence et chaque instant.

¹⁷ Dans cette étude, les électrodes ont été rassemblées en quatre groupes de la façon suivante : frontal (Fp1, Fp2, F3, F3 et Fz); pariétal (Fz, C3, C4, Cz et Pz), occipital (O1, O2, P3, P4 et Pz), et temporal (F7, F8, T3, T4, T5 et T6).

concernaient plus particulièrement la synchronie du rythme gamma entre les paires d'électrodes antéro-postérieures.

La vraisemblance de synchronisation et le *phase lag index* ont servi à rechercher des modifications du couplage cortico-cortical entre des signaux MEG (Stoffer et al., 2008; Bosboom et al., 2009; Cromarty et al., 2016).

La vraisemblance de synchronisation (SL) a été utilisée dans une étude de Stoffers et collaborateurs (2008) pour mesurer la synchronisation locale¹⁸, intra-hémisphérique et inter-hémisphérique entre des signaux cérébraux MEG et découvrir d'éventuels effets de la MP sur le couplage cortico-cortical. Les chercheurs ont comparé trois groupes de sujets : un groupe de patients non traités avec un diagnostic récent de MP (MP *de novo*), un groupe de patients MP à un stade plus avancé de la maladie (MP modérée) et un groupe de sujets contrôles. Ils ont constaté des changements du degré de couplage cortico-cortical dès les premiers stades de la maladie. Celui-ci s'accroît chez les patients MP par rapport aux contrôles dans une bande de fréquence appelé alpha 1 (8-10Hz). Ils soulignent qu'avec la progression de la MP, ces augmentations du degré de couplage concernent d'autres bandes de fréquences¹⁹. Par ailleurs, Stoffers et al. (2008) rapportent une association²⁰ entre la durée et la sévérité de la MP et la vraisemblance de synchronisation, mais pour différentes bandes de fréquences (bandes alpha 2 et bêta pour la durée; bandes thêta et bêta pour la sévérité). Dans une autre étude MEG, Bosboom et al. (2009) trouvent que comparativement à des patients MPnD, des patients MPD présentaient une diminution de la vraisemblance de synchronisation fronto-temporale dans la bande alpha. La synchronisation inter-hémisphérique entre les régions temporales dans les bandes de fréquences delta (0.5-4Hz), thêta (4-8Hz) et alpha 1 (8-10 Hz) était

¹⁸ Les mesures de la vraisemblance de synchronisation locale calculées correspondaient à la moyenne des valeurs obtenues au niveau des canaux MEG.

¹⁹ Par rapport aux sujets contrôles, la vraisemblance de synchronisation dans la bande alpha 1 était globalement augmentée dans le groupe MP *de novo* tandis que le groupe MP modérée présentaient une élévation de cette synchronie dans les bandes thêta, alpha 1, alpha 2 (10-13Hz) et bêta (13-30 Hz).

²⁰ Stoffers et al., (2008) ont observé une augmentation de la synchronisation inter-hémisphérique dans une bande de fréquence appelé alpha 1 (8-10Hz) chez les patients MP *de novo* qui commettaient un nombre plus élevé d'erreurs de persévération dans les tâches évaluant les fonctions exécutives.

également plus faible tout comme la synchronisation centro-pariétale dans la bande gamma (30-48Hz). Dans les bandes bêta (13-30Hz) et alpha 2 (10-12Hz), les patients MPD se différenciaient par des valeurs de synchronisation intra-hémisphérique plus élevées entre les régions pariétales et occipitales ainsi que entre les régions occipitales et temporales.

Le *phase lag index* (PLI) a été mesuré chez des sujets avec un diagnostic de MPD et chez des patients MPnD dans une étude MEG de Ponsen et al., (2013). Dans cette étude, le couplage fronto-temporal mesuré par le PLI dans la bande de fréquence delta (0-4Hz) ainsi que le couplage parieto-temporo-occipital dans la bande alpha (8-13 Hz) étaient plus faibles chez les patients MPD. Les chercheurs rapportent aussi que chez ces patients, la connectivité entre les paires de régions étudiées était plus forte dans la bande de fréquence thêta mais plus faible dans les bandes delta, alpha et bêta. Dans une étude longitudinale, Dubbelink et al., (2013) rapportent l'existence d'une corrélation entre une baisse de l'efficacité cognitive globale mesurée chez des personnes MP sans démence à l'aide de l'échelle Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG scale : Roth et al., 1986) et une réduction de l'indice PLI dans la bande de fréquence de 8-10 Hz au sein des régions frontales et temporales.

En conclusion, l'étude des composantes fréquentielles contenues dans le signal EEG ou MEG et celle de leurs relations de phase mettent en évidence une combinaison de changements associés au déclin cognitif dans la MP. Les études de connectivité EEG revues ici indiquent que les degrés de cohérence et de synchronie entre activités de mêmes fréquences détectés au niveau de différentes structures cérébrales peuvent être modifiés dans des directions opposées (diminution ou augmentation) chez des patients MPD. Toutefois, on ne sait pas si les relations pouvant exister entre des oscillations de différentes fréquences ou du sommeil peuvent également changer. Pourtant, des travaux laissent supposer que l'étude du couplage inter-fréquences permet aussi de détecter des modifications de l'activité électrique cérébrale dans la MPnD.

1.4 Intérêt et justification de l'étude du couplage phase-amplitude BF/FS dans la maladie de Parkinson

1.4.1 L'étude du couplage phase-amplitude dans la maladie de Parkinson

Le couplage phase-amplitude (CPA ou PAC, *phase-amplitude coupling*) est un procédé mathématique d'analyse du signal qui peut être appliqué à l'EEG après une transformée de Fourier. Le problème posé consiste à quantifier le degré de relation existant entre la phase de fréquences lentes et l'amplitude de fréquences plus rapides. Des études suggèrent que les différentes fréquences d'activités nerveuses qui coexistent pourraient interagir entre elles dans une même structure ou entre différentes régions cérébrales (Buzsáki et Draguhn, 2004; Buzsáki, 2006; Jensen et Colgin, 2007). Ces relations entre oscillations cérébrales de différentes fréquences (*cross-frequency coupling*) sont étudiées dans de nombreux contextes par une analyse de leur CPA (Canolty et Knight, 2010; Aru et al., 2015).

Dans le cas de la MP, l'étude du CPA a été menée sur des signaux intracrâniens enregistrés, au cours d'intervention neurochirurgicale par stimulation cérébrale profonde, dans les ganglions de la base²¹ et le cortex moteur pour rechercher un possible dérèglement de leurs interactions (Brittain et Brown, 2014; Wilson, 2014). Ces recherches se fondent sur diverses conceptions théoriques. Celles-ci sont généralement dérivées du modèle classique de l'organisation des voies parallèles directes et indirectes du système extra-pyramidal proposé par Albin et al., (1989) et DeLong (1990). Les interactions synaptiques dont le fonctionnement pourrait être perturbé dans la MP sont de divers types et sont assujettis à des mécanismes moléculaires/cellulaires complexes. On se limitera ici à un exposé des principaux éléments de cette littérature auxquels on s'intéresse.

²¹ Les ganglions de la base forment un système composé de noyaux interconnectés incluant le striatum, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire. Le striatum est considéré comme sa principale structure d'entrée; il reçoit des projections glutamatergiques excitatrices. Le noyau sous-thalamique est la seconde entrée. Les ganglions de la base sont impliqués dans plusieurs fonctions touchées par la MP comme dans la régulation du tonus et de la motricité et dans des formes diverses d'apprentissage sensorimoteur et associatifs.

On considère que la dénervation dopaminergique nigro-striatale qui existe dans la MP modifie le fonctionnement des neurones du striatum²² et désorganise l'activité des ganglions de la base (DeLong, 1990; Mallet et al., 2006). Plus précisément, la déplétion DA s'accompagnerait d'une hypoactivité de la voie striato-pallido-nigrique et d'une hyperactivité de la voie striato-pallidale externe. Ceci entraînerait une désinhibition du noyau sous-thalamique et donc une altération de la transmission synaptique cortico-sous-thalamique. Ces dérèglements provoqueraient des modifications de l'activité électrique au sein des ganglions de la base et du cortex (Nambu et al., 2015).

Dans diverses études EEG intracérébrales, on a émis l'hypothèse que la MP affecterait la nature oscillatoire des signaux électriques enregistrés aux alentours des neurones du cortex, du noyau sous-thalamique et des ganglions de la base. On observerait une plus grande synchronisation des activités oscillatoires au sein des circuits des ganglions de la base²³ et des boucles qui les relient au cortex et au thalamus; cette synchronisation reflèterait un changement dans la coordination temporelle des interactions neuronales (Wichmann et al., 2011; Oswal et al., 2013; Brittain et al., 2014). Ces désordres toucheraient principalement les oscillations neuronales dans une bande de fréquences proche de 20 Hz, c'est-à-dire dans la bande bêta (Oswal et al., 2013; Brittain et al., 2014). Les très nombreuses études faites à ce sujet et le point de vue actuel sur ces perturbations sortent du cadre de cette thèse sur les FS. Retenons que des enregistrements intracrâniens, réalisés chez des personnes atteintes de la MPnD lors d'un traitement par stimulation cérébrale profonde, ont montré que la synchronisation ou la cohérence des oscillations bêta et leur couplage avec des rythmes plus rapides gamma étaient significativement plus élevés (de Hemptine et al., 2013). Ces résultats qui ne sont pas détaillés ici montrent que

²² Le striatum est composé en grande partie de deux types de neurones GABAergiques efférents appelés neurones épineux de taille moyenne. Le premier type (riche en récepteur D1) serait impliqué dans la voie directe et le second dans la voie indirecte.

²³ Les ganglions de la base reçoivent des afférences glutamatergiques excitatrices issues de diverses régions corticales, des structures limbiques et du thalamus par le striatum mais aussi par le noyau sous-thalamique. Les ganglions de la base reçoivent également des afférences cholinergiques et glutamatergiques du noyau pédonculopontin, sérotoninergiques du raphé et glutamatergiques de l'amygdale. La majorité des neurones des ganglions de la base envoient sur leurs structures cibles des projections gabaergiques inhibitrices.

d'autres formes de relations entre signaux EEG que la cohérence ou la synchronie de phase peuvent être modifiées dans la MP. Par ailleurs, les observations d'une équipe américaine indiquent que le couplage trop élevé entre la phase des rythmes bêta et l'amplitude des oscillations de type gamma pourrait représenter une mesure robuste de cette synchronisation excessive des activités oscillatoires (Cole et al., 2016). Cette augmentation du couplage serait également détectable sur l'EEG de surface (Swann et al., 2015).

Le fait que ces modifications ne soient pas restreintes aux rythmes bêta et gamma est un autre élément intéressant à considérer (López-Azcárate et al., 2010; Shimamoto et al., 2013). De plus, ces changements pourraient accompagner d'autres signes non-moteurs de la maladie (Brittain et al., 2014). Des liens entre des synchronisations rythmiques jugées anormales au sein de ces boucles et certaines atteintes des performances cognitives lors de tâches d'attention, d'inhibition motrice ou de prise de décision ont notamment été envisagés (Brittain et al., 2012; Brittain et al., 2014). Cependant, ces études ne nous renseignent pas sur l'intérêt du CPA pour l'exploration des modifications de l'activité cérébrale susceptibles d'être associées au déclin cognitif dans la MP. Pourtant, une des questions importantes qui est toujours controversée aujourd'hui est celle d'éventuels effets neuropsychologiques de la stimulation cérébrale profonde dans la MP (Voon et al., 2006; Combs et al., 2015). Notons aussi que dans la MP, le CPA des rythmes cérébraux a été quantifié à partir de tracés EEG de veille, mais qu'en est-il des autres états de vigilance? Les études électrophysiologiques précitées montrent que les modifications EEG associées au déclin cognitif concernent tous les états de vigilance (Gagnon et al., 2004; Latreille et al., 2016).

1.4.2 L'étude du sommeil dans la maladie de Parkinson

Le sommeil est une fonction cérébrale complexe qui est fréquemment affectée par les changements que subit le cerveau au cours des maladies neurodégénératives et, à un moindre degré, par le vieillissement physiologique normal (Landolt et Borbély, 2001; Petit et al., 2004; Gagnon et al., 2006).

Dans la MP, l'exploration fonctionnelle cérébrale par une approche quantitative de l'EEG des oscillations du sommeil possède un intérêt certain. On sait que des troubles du sommeil et de la vigilance peuvent apparaître à tous les stades de la maladie et peuvent aggraver les symptômes cognitifs²⁴ (Gagnon et al., 2015; Pushpanathan et al., 2016). Les plaintes concernant le sommeil sont fréquentes chez les personnes souffrant d'une MP et leur sévérité serait proportionnelle à celle de leurs symptômes moteurs mais aussi cognitifs (Kim et al., 2014; Gagnon et al., 2015). Leur prévalence élevée est en grande partie expliquée par la progression des lésions qui affectent différents noyaux du tronc cérébral importants pour la régulation du sommeil mais aussi par une altération de l'activité des afférences thalamocorticales qui entraînerait une diminution de la quantité de rythmes générés pendant le sommeil (Diederich et McIntyr, 2012). Les structures et les voies nerveuses impliquées dans la genèse de l'éveil²⁵ et du sommeil²⁶ qui peuvent être atteinte dans la MP utilisent une variété de neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, le glutamate, l'histamine, la sérotonine, la noradrénaline et des neuropeptides (Lim et Szymusiak, 2015).

Les effets de la MP sur le sommeil et les mécanismes qui régulent l'alternance cyclique entre l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal restent mal compris. Néanmoins, du point de vue de l'EEG, diverses techniques d'analyse du signal ont permis de mettre en évidence quelques particularités de l'activité électrique cérébrale en sommeil paradoxal qui permettent de différencier des sujets atteints de la MPnD et d'un trouble cognitif léger (Gagnon et al., 2009). Ces particularités continuent de faire l'objet de recherches de plus en plus approfondies.

Bien que moins nombreux, les travaux se concentrant sur l'analyse quantifiée des oscillations du sommeil lent dans la MP ont souligné l'intérêt potentiel des FS.

²⁴ Les relations entre la cognition et les troubles du rythme veille-sommeil ont été récemment revues par Gagnon et collaborateurs (2015).

²⁵ Les principales structures nerveuses du système activateur ascendant intervenant dans la genèse de l'éveil comprennent plusieurs neurones modulateurs situés dans le tronc cérébral, l'hypothalamus postérieur et le télencéphale basal.

²⁶ La genèse du sommeil met en jeu le système GABAergique de la zone ventrale de l'aire préoptique (VLPO) et le système GABAergique du cortex cérébral.

1.4.3 L'étude des oscillations EEG au cours du sommeil lent

Les oscillations très lentes inférieures à 1 Hz qui sont enregistrées au cours du sommeil lent coexistent avec d'autres oscillations telles que les FS, les rythmes delta, bêta et gamma. Les relations entre les oscillations du sommeil de différentes fréquences et les mécanismes neurochimiques et cellulaires/synaptiques à l'origine des oscillations lentes et FS ont été revus en détails ailleurs (Steriade, 2006). Les travaux qui seront succinctement rappelés se centrent sur l'analyse des FS et montrent deux éléments importants : 1) les FS constituent des rythmes transitoires bien définis et 2) ils se sont avérés sensibles à une variété de changements cérébraux, d'où leur intérêt dans l'étude du vieillissement normal ou pathologique (Ktonas et al., 2009; Martin et al., 2013).

Ainsi, les FS sont des figures électrophysiologiques particulières d'apparition périodiques et aisément différenciables du rythme de fond. Ce sont des groupes d'ondes EEG d'une fréquence de 11-15 ou 16 Hz produites par des interactions synaptiques entre les neurones thalamocorticaux et ceux du noyau réticulaire thalamique (Steriade, 2006; Urakami et al., 2012). Ils durent d'une demie seconde à deux secondes et constituent des événements transitoires caractéristiques du sommeil lent. L'amplitude des FS croît et décroît graduellement ce qui leur donne une allure fusiforme facilement reconnaissable (Lüthi, 2013; Astorie et al., 2013).

Les FS sont l'une des oscillations du sommeil lent qui subissent des modifications de leur structure dans de nombreuses affections neurologiques ainsi que sous l'influence du vieillissement normal ou pathologique (De Gennaro et Ferrara, 2003; Petit et al., 2004; Weiner et al., 2016).

Les modifications du sommeil liées aux effets du vieillissement incluent une réduction de la densité et de l'amplitude des FS (Crowley et al., 2002; Martin et al., 2013). Les FS sont aussi généralement moins nombreux et moins bien formés chez l'adulte âgé que chez les sujets jeunes (Petit et al., 2004; Martin et al., 2013). Par ailleurs, une étude qui s'est intéressée aux liens entre les FS et les changements cérébraux liés à l'âge montre l'existence d'une corrélation négative significative entre l'amplitude de ces activités et un indice d'atrophie corticale (Guazzelli et al., 1986). On a également rapporté une

association entre des altérations de la matière blanche et une modifications affectant les caractéristiques des FS et des ondes lentes (Piantoni et al., 2013).

Différents types d'affections neurologiques interfèrent également avec les oscillations du sommeil. Des données suggèrent que chez les personnes atteintes d'une maladie neurodégénérative, les FS sont encore moins nombreux, l'altération de leur morphologie est plus marquée, leur durée plus courte et ils sont moins amples (Petit et al., 2004). Dans la MP, des travaux polysomnographiques ont révélé que différents aspects des FS enregistrés chez des sujets atteints de la MPnD diffèrent notablement de ceux recueillis chez des patients avec un trouble du comportement en sommeil paradoxal ou chez des sujets sains (Christensen et al., 2014; Margis et al., 2015; Latreille et al., 2015).

En résumé, l'exploration fonctionnelle cérébrale par une approche quantitative des oscillations EEG du sommeil lent n'a fait l'objet que de quelques travaux mais les FS ont montré leur intérêt dans la MP (Latreille et al., 2015). De plus, les analyses de Latreille et al., (2015) conduites sur l'amplitude des oscillations lentes montrent que celle-ci diminue de façon diffuse chez tous les patients MPnD. Toutefois ces oscillations de différentes fréquences ont été étudiées séparément. Ces dérèglements qui surviennent au sein d'une variété de rythmes incluant les FS et les oscillations lentes du sommeil pourraient-ils aussi concerner leur couplage et être détectés par l'utilisation du CPA?

1.5 Objectifs de la thèse

Comme on l'a vu, pour de nombreux chercheurs, les désordres neurodégénératifs à l'origine du déclin cognitif pourraient aussi être associés à une altération des processus de synchronisation de l'activité cérébrale. On a également détecté des modifications électriques de l'activité cérébrale en sommeil (Latreille et al., 2015; 2016).

À l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué dans la MP les changements de CPA avec des rythmes dont l'activité pourrait être affectée différemment en fonction de la sévérité ou du stade d'évolution du déclin cognitif. L'objectif général de cette thèse est d'explorer l'apport du couplage cortico-cortical entre des FS et des rythmes plus lent de l'EEG dans l'étude des relations entre régions cérébrales qui se modifient en fonction de l'état du déclin cognitif dans la MP.

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 Description de l'étude

Cette recherche se fonde sur une analyse secondaire des données issues de l'étude prospective menée par Latreille et *al.*, (2015) sur les fuseaux de sommeil et le déclin cognitif dans la MP. Celle-ci s'est déroulée au Centre d'études avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

2.2 Base de données

2.2.1 Participants

Les analyses secondaires réalisées dans cette étude portent sur des données électroencéphalographiques et cliniques/comportementales de 102 sujets âgés à l'inclusion entre 41 et 86 ans, avec une moyenne d'âge de 64.74 ans (ÉT : ± 9.67). Cinquante-huit d'entre eux étaient atteints de la MP. Tous les sujets ont été recrutés par Latreille et *al.*, (2015) dans le cadre d'une étude prospective sur les liens possibles entre FS, ondes lentes et déclin cognitif. L'échantillon qui nous a été transmis comportait des données cliniques et des enregistrements EEG du sommeil de 105 sujets (61 sujets atteints de la MP et 44 sujets contrôles) ainsi que les EEG du sommeil de sept autres patients MP pour lesquels les données cliniques n'étaient pas disponibles (112 sujets en tout incluant 68 patients MP). Cependant, les EEG de dix sujets MP ont dû être retirés pour diverses raisons techniques dont on donnera des exemples plus loin.

Tous les participants ont été soumis, lors de leur inclusion, à une polysomnographie (PSG), ainsi qu'à un examen neurologique et neuropsychologique. Puis, au moins deux ans plus tard, les patients atteints de la MP ont été invités à un second examen

diagnostique de leur état cognitif global afin de pouvoir définir l'évolution clinique de ces patients et de rechercher un lien possible entre les données EEG du sommeil lent recueillies à l'inclusion et le développement d'une démence. Ce second examen diagnostique, ou un entretien avec un proche quand l'état de santé du patient ne permettait d'effectuer cette évaluation, a servi à classer les patients MP en deux sous-types cognitifs : un groupe de patients MPD et un groupe de sujets MPnD. Le délai entre les deux rencontres s'étalait sur une période de deux à neuf ans.

Les patients MP avaient été sélectionnés selon les critères suivants : absence de signes cliniques d'une démence au moment de l'évaluation initiale, absence d'antécédents neurologiques autre que la MP, absence d'antécédents psychiatriques et absence d'anomalies EEG caractéristiques des états épileptiques. Les patients étaient tous traités avec des médicaments.

Le profil sociodémographique et clinique des participants à l'inclusion est présenté dans Latreille et *al.*, (2015; voir aussi matériels et méthodes décrits dans un document supplémentaire : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.009>). L'échantillon, rappelons-le, se composait de 115 sujets. En moyenne, il n'y avait pas de différence d'âge entre le groupe contrôle ($M = 65$; $ÉT = 10.6$) et le groupe MPD ($M = 70.2$ ans; $ÉT = 7.6$). En revanche, l'âge moyen des sujets du groupe MPD est significativement plus élevé que celui des sujets du groupe MPnD ($M = 63$ ans; $ÉT = 7.6$). La différence d'âge entre le groupe MPnD et le groupe contrôle n'était pas significative. La comparaison des mesures cliniques réalisée par Latreille et *al.*, (2015) à l'entrée, fait apparaître plusieurs différences entre les deux groupes de patients (scores au stade de Hoehn et Yahr, dose de levodopa, proportion de sujets avec un diagnostic de TCL ou avec un diagnostic de trouble comportemental en sommeil paradoxal, tous plus élevés dans le groupe MPD). Le niveau moyen d'anxiété et de dépression était plus élevé chez les patients MPnD que dans le groupe contrôle.

2.3 Éthique

Le protocole de l'étude initiale a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré Cœur à Montréal. Concernant notre étude, la confidentialité des

données est assurée. Le consentement donné par les participants couvre les analyses secondaires effectuées au cours de ce travail doctoral.

2.4 Procédure

Les données qui nous ont été fournies par Latreille et al., (2015) comprennent, d'une part, les EEG du sommeil avec les stades de sommeil déjà identifiés et les fuseaux de sommeil détectés déjà marqués, ainsi que des mesures cliniques et neuropsychologiques recueillies à l'inclusion et, d'autre part, la conclusion diagnostique du second examen de suivi des patients MP quant à l'évolution ou non de leur statut clinique vers une démence.

Mesures cliniques et neuropsychologiques à l'inclusion

Les données accompagnant les EEG de sommeil comprennent :

Un recueil des données démographiques et cliniques : âge, sexe, scolarité, durée d'évolution de la maladie, traitements pharmacologiques (la «dose-équivalent de levodopa ou L-dopa»)).

Une évaluation des troubles moteurs : score à l'échelle de Hoehn et Yahr qui évalue de 0 à 5 le stade de la MP, scores à la section III en condition «'on-dopa'» de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Fahn et Elton, 1987).

Une évaluation neuropsychologique de l'état cognitif des participants réalisée avec le MMSE²⁷ (*Mini Mental Status Examination*), le MoCA²⁸ (Montreal Cognitive Assessment) et avec des tests²⁹ évaluant les fonctions suivantes :

- Attention
- Fonctions exécutives
- Mémoire épisodique
- Fonctions visuospatiales

²⁷ Folstein et McHugh, 1975

²⁸ Nasreddine et al., 2005

²⁹ Des précisions supplémentaires sont données en annexe.

Les scores des patients MP à des sous-tests évaluant le langage ainsi que ceux obtenus sur l'inventaire de dépression de Beck et sur l'inventaire d'Anxiété de Beck sont également disponibles.

Enregistrements polygraphiques du sommeil à l'inclusion

Les tracés EEG du sommeil ont été enregistrés au cours d'une nuit complète de sommeil passée au Centre d'études avancées en médecine du sommeil de l'Hôpital du Sacré Cœur de Montréal.

L'enregistrement EEG du sommeil a été réalisé par des électrodes de surface appliquées au niveau du cuir chevelu dans les positions standardisées du système international 10-20, incluant au moins les huit électrodes suivantes : frontales (F3, F4) centrales (C3, C4) pariétales (P3, P4) et occipitales (O1, O2). Les signaux ont été amplifiés et filtrés à l'aide du système d'amplificateur Grass (gain d'amplitude de 10,000; filtrage passe-bande 0.3 à 100 Hz) puis digitalisés avec une fréquence d'échantillonnage généralement de 256 Hz en utilisant le système *Harmonie* de la compagnie *Stellate*. La classification des stades de sommeil NREM a été effectuée visuellement selon les règles de Rechtschaffen et Kales (Rechtschaffen et Kales, 1968). Les activités EEG du sommeil NREM qui nous ont été fournies ont été classifiées par époques de 30 secondes. Les tracés EEG de 10 sujets ont été exclus de nos analyses pour différentes non-conformités (ex., au moins un canal cible échantillonné à 128 Hz plutôt qu'à 256 Hz ou remplacé par un canal voisin pour l'identification des fuseaux de sommeil), sans égard au diagnostic. Ceci a réduit les effectifs à analyser de 5 MPD et 5 MPnD.

2.4.1 Éléments méthodologiques spécifiques à cette étude

Cette section donne un aperçu d'ensemble des méthodes utilisées pour l'extraction et le traitement des signaux EEG exploités dans cette étude.

2.4.1.1 Fuseaux de sommeil et basses fréquences du signal EEG

Dans Latreille et *al.* (2015), les FS et les ondes lentes (OL) ont été détectés automatiquement dans les tracés électroencéphalographiques de chaque sujet, selon des critères de détection issus d'autres travaux (Schabus et *al.*, 2007; Martin et *al.*, 2013; Lafortune et *al.*, 2014). Les paramètres relatifs aux différentes caractéristiques des fuseaux et des ondes lentes étudiées étaient exprimées en valeur moyenne \pm l'erreur type de la moyenne (SEM). Les FS dont il est question ici sont extraits d'époques EEG de 30 secondes de sommeil lent (stades 2 ou 3) et sont ceux déjà identifiés par Latreille et *al.* (2015). Cela n'est pas le cas des ondes lentes de la présente étude. Les basses fréquences (BF) utilisées dans cette étude sont obtenues à l'aide d'un ensemble de scripts créés dans Matlab par André Achim. Différentes bandes étroites de fréquences sont utilisées pour délimiter les ondes lentes.

2.4.1.2 Cycles d'ondes lentes utilisées pour l'analyse du couplage phase-amplitude

Dans notre travail, l'analyse du couplage phase-amplitude (CPA) est limitée à certains cycles d'ondes lentes sélectionnés sur la base de deux caractères qualitatifs. Pour être analysé, un cycle d'onde lente devait : 1) être bien formé et 2) contenir le point maximum d'amplitude d'un des FS préalablement détectés. Les cycles sont arbitrairement délimités par leurs sommets négatifs, correspondant aux phases $-\pi$ et $+\pi$, à partir d'une transformée de Hilbert. Les cycles mal formés sont détectés et enlevés à l'aide d'un algorithme. Ces derniers se caractérisent par une progression non monotone de la phase entre les limites de $-\pi$ et $+\pi$ sur un intervalle de longueur égale à 2π comme le montre la figure 2.1 où deux cycles sont mal formés (onde lente en vert, phase en rouge).

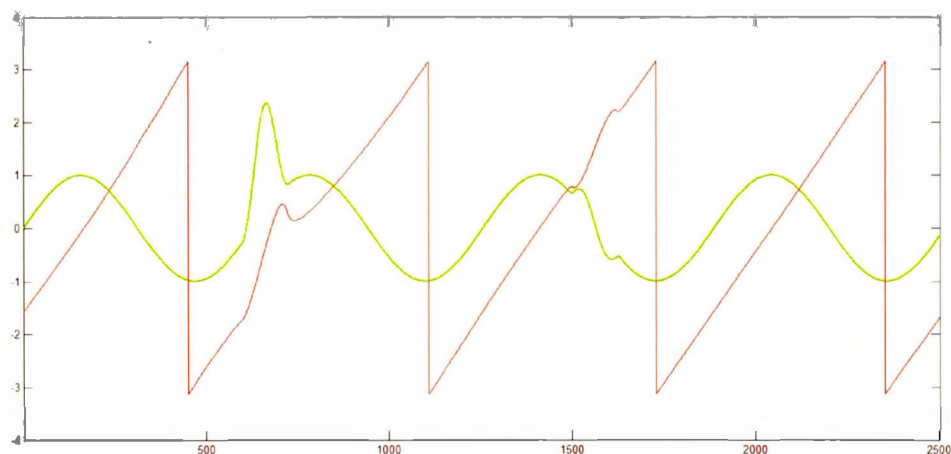


Figure 2.1 Quatre cycles d'une sinusoïde (vert) dont les 2^e et 3^e contiennent une déformation qui résulte en une progression non monotone de la phase (rouge) de $-\pi$ à $+\pi$.

Pour chaque électrode, chaque segment d'EEG (délimité par l'entrée et la sortie du sommeil lent ou par une période d'artefact détectée en sommeil lent dans le canal) est filtré passe-bande en basses fréquences et en fréquences composant les FS. Le sommet d'amplitude de chaque fuseau est identifié sur l'enveloppe du fuseau produite à partir de la transformée de Hilbert, et le cycle des ondes de basse fréquence contenant ce sommet est soumis à la détection qui exclue les cycles mal formés.

La détection d'un couplage phase-amplitude débute par une transformation mathématique du signal EEG. La phase instantanée d'un signal de basse fréquence est donnée par une transformée de Hilbert, à l'aide de la fonction `angle` et l'amplitude instantanée de la bande de fréquence contribuant aux FS par cette même transformée suivie de la fonction `modulus` (valeur absolue).

Quand on parle de l'« enveloppe » d'un signal on s'intéresse à une courbe qui décrit les variations dans le temps de son niveau d'amplitude, indépendamment de la phase où est rendue l'onde dans son cycle. Selon la procédure de quantification du couplage développée par Achim et al. (en préparation), cette enveloppe est ré-échantillonnée, par

interpolation *spline cubique*, en 200 points également espacés sur la durée du cycle de l'onde lente. Un nombre fixe de points pour les enveloppes de chacun des cycles permet d'en calculer la moyenne sur l'ensemble des cycles bien que leur longueur fluctue légèrement. Les modulations de l'amplitude des FS correspondent alors aux valeurs de l'« enveloppe moyenne » du signal sur les cycles d'onde lente. Toutefois, cette simple procédure ne produit pas un signal plat en l'absence de couplage, en raison de l'exigence que les cycles d'onde lente contiennent tous le sommet de l'enveloppe d'un fuseau; ce problème est résolu par Achim et al. (en préparation) en soustrayant une estimation du biais.

La détection d'un couplage est basée sur un test d'hypothèse utilisé pour vérifier si la moyenne des enveloppes est significativement modulée sur la phase du cycle d'onde lente (i.e. varie systématiquement au cours du cycle). L'hypothèse nulle est que l'enveloppe moyenne, corrigée pour le biais, est plate sur ses 200 points d'échantillonnage, sauf pour des fluctuations résiduelles de bruit non parfaitement annulées dans la moyenne.

2.4.2 Choix méthodologiques

Dans ce travail, le quantificateur de couplage phase-amplitude entre des FS et différentes bandes de fréquences lentes provient de l'étude méthodologique effectuée par André Achim et al. (en préparation). Celle-ci portait, entre autres, sur la capacité de différentes méthodes de détecter, dans les données EEG fournies par Latreille et al. (2015), du CPA entre des basses fréquences (passe-bande 0.75-1.25 Hz) et des FS (passe-bande 11-15 Hz) dont l'enveloppe était ré-échantillonnée sur 100 points.

Des diverses méthodes de quantification du couplage comparées par Achim et al. (en préparation), deux apparaissent équivalentes pour les fuseaux de sommeil. Ce sont le *Modulation Index*, ou MI, de Tort et al. (2008, 2010) et la moyenne circulaire (MC) de Canolty et al. (2006), laquelle équivaut au modèle linéaire général de Penny et al (2008; van Wijk et al. 2015) où l'enveloppe est régressée sur le sinus et le cosinus de l'onde lente. Puisque la moyenne circulaire montrait plus de puissance à détecter du couplage

pour le même nombre de cycles d'ondes lentes prises en dehors des fuseaux, c'est cette méthode qui est retenue ici. C'est en fait la méthode nommée « Circular mean z » (CMz) dans l'étude réalisée par André Achim et al. (en préparation). Dans cette variante, la mesure de couplage est mise à l'échelle par l'écart type estimé sous l'hypothèse nulle. Les mesures de couplage peuvent ainsi être appréciées comme des cotes z qui doivent toutefois être positives pour refléter du couplage. Au lieu de 100 points, ici ce sont 200 points moyennés sur la durée d'un cycle prototypique qui sont chacun portés dans le cercle trigonométrique en direction donnée par la phase; la moyenne en deux dimensions des 200 points ainsi exprimés est la moyenne circulaire proprement dite, mais le quantificateur CM est en fait la distance de cette moyenne au point de référence (0,0) appelé « origine ».

Dans ce qui suit, les quantités de couplage phase-amplitude obtenues avec *la moyenne circulaire* serviront à la sélection des variables utilisées pour comparer les groupes.

2.4.3 Sélection et analyse des paramètres fréquentiels du CPA

2.4.3.1 Étape 1 : première sélection des paramètres fréquentiels à mesurer

Les bandes de fréquences des activités oscillatoires lentes et des FS du signal EEG ont été définies à priori. La première décision fut de diviser les fréquences des FS en deux groupes : les FS de 11-13 Hz et les FS de 13-15 Hz. Ce choix a été motivé par divers travaux sur les FS, qui montrent des variations périodiques et topographiques de leurs fréquences (De Gennaro & Ferrara, 2003; Andrillon, Thomas, et al., 2011).

Les autres paramètres fréquentiels EEG utilisés correspondent à cinq sous-bandes de basses fréquences (BF), comprises entre 0.6 et 1.6 Hz, dans la bande delta. Elles sont découpées arbitrairement par 0.2 Hz de large nominalement et obtenues à l'aide d'un filtre passe bande dans le domaine des fréquences. Ces fréquences ont été choisies pour couvrir la durée approximative des fuseaux. Pour alléger le texte, les bandes de basses fréquences sont désignées par la lettre « B » pour « bas », suivie par la fréquence du milieu de leur bande. Ci-dessous on donne aussi entre crochets les paramètres techniques du filtre. Chaque segment d'EEG est transformé dans le domaine des fréquences, peu

importe sa longueur. Une fenêtre est appliquée dans ce domaine, sujette à quatre paramètres: le premier et le dernier définissent les fréquences au-delà desquelles rien ne passe tandis que les fréquences du milieu définissent un intervalle de fréquences sans aucune atténuation. Les transitions des fréquences des paramètres extrêmes à celles des paramètres médians suivent respectivement les deux moitiés d'une courbe de Gauss ajustée pour une amplitude maximale de 1.0, avec une largeur de 3 écarts types. La transformée inverse donne ensuite le signal filtré. La liste ci-dessous donne le nom utilisé pour désigner les diverses bandes, leurs limites nominales et les paramètres utilisés pour les obtenir.

- « B0.7 »: 0.6 à 0.8 Hz filtrés dans la bande [0.4, 0.6, 0.8, 1.0];
- « B0.9 »: 0.8 à 1.0 Hz filtrés dans la bande [0.6, 0.8, 1.0, 1.2]
- « B1.1 »: 1.0 à 1.2 Hz filtrés dans la bande [0.8, 1.0, 1.2, 1.4]
- « B1.3 »: 1.2 à 1.4 Hz filtrés dans la bande [1.0, 1.2, 1.4, 1.6] et
- « B1.5 »: 1.4 à 1.6 Hz. filtrés dans la bande [1.2, 1.4, 1.6, 1.8]

Pour les deux catégories de FS, notées de façon analogue³⁰ aux BF, les paramètres des filtres sont les suivants :

- « F12 » : FS de 11- 13 Hz filtrés dans la bande [10.5, 11.0, 13.0, 13.5]
- « F14 » : FS de 13- 15 Hz filtrés dans la bande [12.5, 13.0, 15.0, 15.5]

La première étape de l'analyse du CPA porte sur chaque combinaison possible de FS, F12 ou F14, avec les cinq différentes bandes de BF choisies. B0.7 à B1.5. Ces combinaisons de fréquences servent ainsi à définir 10 ensembles de variables de CPA entre FS et rythmes lents de l'EEG. Les 10 paires de paramètres formées sont désignées par la lettre « P » (pour *paire*) suivie d'un chiffre allant de 1 à 10. Les cinq premières (P1 à P5) correspondent aux cinq bandes de BF combinées avec F12 et les cinq autres (P6 à P10) concernent le couplage des BF et de F14.

³⁰ Les FS sont désignés par la lettre « F » pour « fuseaux », suivie par la fréquence du milieu de leur bande.

Par ailleurs, rappelons que la *moyenne circulaire* a été utilisée pour calculer des niveaux moyens de couplage phase-amplitude entre FS et basses fréquences recueillis sur chacune des huit électrodes: F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2. Il s'ensuit que pour chacune de ces 10 paires de paramètres fréquentiels (P1 à P10) et chaque participant, 64 ($=8*8$) valeurs CMz associées au croisement des canaux fournissant les BF et les FS ont été calculées.

2.4.3.2 Étape 2 : sélection des variables fréquentielles discriminantes et non redondantes.

Nous partons donc sur une base de dix ensembles de variables de quantification du CPA entre BF et FS. Pour chaque ensemble, la stratégie d'analyse consiste à réduire les 64 mesures de CPA d'abord par une analyse factorielle exploratoire en axes principaux, puis par une analyse discriminante servant à identifier si les facteurs retenus différencient les groupes et, en ce cas, quelle est la direction (variable latente) d'intérêt dans l'espace mathématique de ces facteurs. Ensuite, une régression logistique est appliquée sur les variables latentes qui ont montré un effet de groupe, pour déterminer dans quelle mesure ce sont des effets redondants ou partiellement indépendants. Cette régression logistique est limitée aux deux groupes de patients, et s'intéresse donc à ce qui peut différencier ces deux groupes.

Lors des analyses factorielles conduites sur les 64 scores des 102 sujets, l'examen des courbes d'éboulis suggère différents nombres de facteurs principaux à retenir pour les 10 paires de fréquences, mais indique qu'il est raisonnable d'en conserver seulement trois quelle que soit la paire de fréquences impliquée. Le grand nombre de variables initiales (64) est donc remplacé, pour chacune des 10 paires de bandes, par trois nouvelles variables ou facteurs latents indépendants. Au lieu d'appliquer une rotation arbitraire de type Varimax, on identifie plutôt par analyse discriminante, la dimension qui rend le plus compte des différences de groupes dans l'espace à trois dimensions des facteurs retenus. C'est cette dimension, aussi appelée fonction discriminante, qui est la plus pertinente pour notre exploration du CPA et de sa capacité à montrer des modifications de l'EEG du sommeil lent observables dans la MP menant ou non à une démence.

Pour chacune des dix paires de bandes de fréquences, l'analyse discriminante inclue un test de différences parmi les trois groupes, avec une probabilité associée basée sur le lambda de Wilks. Pour déterminer lesquelles de ces paires de bandes, P1 à P10, différencient les groupes, la variante de Holms de la correction de Bonferroni est appliquée.

La régression logistique utilisée pour identifier les sources d'information indépendantes servant à différencier les groupes de patients en fonction de leur statut cognitif à l'issue du suivi (diagnostic de MPD ou MPnD) sera de type pas à pas ascendant, basée sur le critère de rapport de vraisemblance. Seules les variables non redondantes ainsi identifiées retiendront par la suite l'attention et on voudra relier leur interprétation aux mesures de couplage dont elles sont issues. La recherche d'interprétation se basera toutefois sur les trois groupes, incluant les 44 sujets contrôles.

Les variables discriminantes à interpréter sont des combinaisons des facteurs principaux, eux-mêmes issus des 64 valeurs de couplage pour la paire de fréquences associée. Pour entreprendre cette interprétation, on examinera d'abord les corrélations des scores de la fonction discriminante avec les couplages des 64 paires de canaux.

À titre descriptif, on comparera, par des tests *t* de Student pour groupes indépendants, les trois groupes deux par deux, pour chacun des 64 couplages des paires de bandes retenues. On utilisera alors la variante du test pour variances non homogènes quand le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05.

À titre descriptif encore, des tests *t* de Student pour échantillon unique seront également employés séparément pour les trois groupes. Il s'agira de vérifier pour chacune des 64 moyennes de couplage phase-amplitude si la moyenne est significativement supérieure à zéro, indiquant la détection de couplage.

De façon plus importante, plusieurs analyses sont utilisées pour rechercher, sans correction pour le nombre de tests sachant déjà que les groupes se distinguent sur le couplage des paires de fréquences retenues, quels contrastes de couplage permettent de différencier les groupes. Ces contrastes opposent des régions corticales (regroupement

d'électrodes) qu'on peut désigner comme « sources » ou « destination » du couplage (sans présomption de mécanisme), où la « source »³¹ désigne ici la région fournissant les BF et la « destination » celle fournissant les FS. Dans chaque cas, une région considérée est la région frontale, constituée uniquement des électrodes F3 et F4 et l'autre, dite postérieure, est constituée des 6 autres sites d'enregistrement utilisés. Les contrastes sont exprimés principalement dans des analyses de covariance contrôlant l'influence de l'âge (ANCOVA) avec des facteurs intra-sujets à deux niveaux, incluant souvent l'hémisphère, et les trois groupes comme facteur inter-sujets, où seuls les effets impliquant le groupe retiendront notre attention.

Une première analyse porte sur les « sources-destinations » intra-régions du CPA, c'est-à-dire où BF et FS sont enregistrés dans la même région. Cette analyse a quatre facteurs intra-sujets. Les paires de canaux impliqués peuvent être frontales ou postérieures (facteur « Région »); la « source » et la « destination » peuvent être intra-hémisphériques ou inter-hémisphériques (facteur « Intra-Inter ») et les fuseaux (la « destination ») peut être dans l'un ou l'autre hémisphère (facteur « Hémisphère des fuseaux »). Ainsi, si on désigne, par exemple, « PG » toute électrode postérieure gauche et qu'on désigne « PD/PG » un couplage dont la « source » est postérieure droite (PD) et la « destination » est postérieure gauche, cette analyse est celle décrite au tableau suivant :

³¹ Cette terminologie ne doit pas faire oublier qu'aucune localisation de la « source » du signal n'a été effectuée. Par conséquent, la détection d'un CPA entre deux oscillations cérébrales enregistrées à la surface du scalp ne nous renseigne pas sur son origine dans le cerveau et à fortiori sur sa « direction ».

Tableau 2.1 Description des facteurs intra-sujets pour l'analyse du CPA « intra-régions » par ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable) : Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupes (3).

Facteur « Intra-Inter »	CPA Intra-hémisphérique				CPA Inter-hémisphérique			
Facteur « Région »	Frontale		Postérieure		Frontale		Postérieure	
Facteur « Hémisphère des fuseaux »	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit
Nom des variables	FG/FG	FD/FD	PG/PG	PD/PD	FD/FG	FG/FD	PD/PG	PG/PD

Une seconde analyse du CPA porte sur les cas de « source » (BF) dans une région et de « destination » (FS) dans l'autre (facteur « Direction »). On aura aussi les facteurs « Intra-Inter » et « Hémisphère des fuseaux », tel que donnés dans le tableau 2.2, où, par exemple, la « direction du CPA gauche vers droite » est traduite par « Fuseaux à droite ».

Tableau 2.2 Description des facteurs intra-sujets pour l'analyse du « CPA inter-régions » portant sur le facteur « Direction » par ANCOVA à 4 facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Direction (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupes (3)

Facteur « Intra-Inter »	CPA facteur « Intra-hémisphérique »				CPA facteur « Inter-hémisphérique »			
Facteur « Direction » BF/FS	Frontal/postérieur		Postérieur/frontal		Frontal/postérieur		Postérieur/frontal	
Facteur « Hémisphère des fuseaux »	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit	Gauche	Droit
Nom des variables	FG/PG	FD/PD	PG/FG	PD/FD	FD/PG	FG/PD	PD/FG	PG/FD

Selon les résultats de ces analyses, des tests d'effets simples pourront être indiqués ou encore on pourra vouloir séparer un effet impliquant la région postérieure selon les paires d'électrodes la constituant. Les groupes n'étant pas homogènes quant à l'âge, cette variable est incluse d'emblée dans toutes les analyses de variance pour éviter des effets confondants. Enfin, lorsque les analyses seront limitées aux deux groupes de patients, on pourra vouloir aussi inclure des variables cliniques en covariables, telles que le stade de sévérité globale du syndrome parkinsonien selon l'échelle de Hoehn et Yahr (H&Y) ou la dose de médicament en équivalence de Lévodopa ou L-dopa (*Levodopa Equivalence Dose* ou LED en anglais), pour aider à comprendre les effets de couplage trouvés.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

Dans ce travail sur le CPA entre BF et FS, 10 combinaisons de bandes de fréquences ont été étudiées. Les premières questions de recherche posées à leur sujet peuvent se reformuler comme suit: lesquelles permettent de discriminer les trois groupes? Sont-elles redondantes à cet effet? Pour chacune d'elles, une analyse factorielle nous a permis de réduire les données à trois axes principaux. À partir de ces trois facteurs, la méthode choisie pour examiner s'il y a une différence de groupes et réduire les trois facteurs à leur combinaison discriminante fut celle de l'analyse discriminante portant sur les trois groupes. Le degré de redondance des scores discriminants issus des combinaisons de fréquences fut déterminé par une régression logistique limitée aux deux groupes de patients. Les résultats de ces analyses sont exposés dans la première section. Les deux sections suivantes présentent les résultats des analyses statistiques menées sur les 64 scores de CPA des ensembles de fréquences retenus, pour évaluer leurs corrélations avec la fonction discriminante correspondante et rechercher ce qui différencie les groupes parmi les moyennes de CPA obtenues en fonction des régions frontales et postérieures prises en considération.

3.1 Résultats des analyses discriminantes et de la régression logistique

3.1.1 Vérification du pouvoir discriminant des 10 paires de fréquences

Les résultats des analyses discriminantes effectuées sur les 10 combinaisons de BF et de FS et sur les trois groupes, qui figurent dans le tableau 3.1, montrent d'abord le pouvoir différenciateur de quatre couples de fréquences canoniques qui sont, dans l'ordre³²:

- **P2** : B0.9/F12
- **P9** : B1.3/F14
- **P8** : B1.1/F14
- **P7** : B0.9/F14

Tableau 3.1 Résultats p issus du lambda de Wilk (λ) à l'issue de l'analyse discriminante des dix variables

Variables BF / FS	Valeurs p obtenues	Valeurs p critiques (Holms)
P2	0.000052	0.005
P9	0.000109	0.0055
P8	0.000357	0.00625
P7	0.008	0.00714
P1	0.023	0.00833
P6	0.109	0.01
P3	0.184	0.0125
P4	0.465	0.0166
P5	0.509	0.025
P10	0.546	0.05

Dans chaque cas, la deuxième dimension discriminante ne rendait aucunement compte d'éventuelles différences de groupes. Les moyennes des groupes (centroïdes) sur la

³² Ici l'ordre est basé sur l'importance du pouvoir discriminant attesté par les valeurs *p* issues du test lambda de Wilks.

première dimension canonique de chaque paire significative sont présentées au tableau 3.2. On observe, pour chaque paire de fréquence retenue, que le centroïde du groupe des patients MPnD sur cette dimension se situe entre ceux des deux autres groupes mais est plus près des contrôles que des 13 sujets MPD.

Tableau 3.2 Premières fonctions discriminantes canoniques évaluées aux moyennes des groupes : moyennes \pm écarts-types et tests t de Student de l'égalité des moyennes des groupes deux à deux

	Contrôle	MPnD	MPD	<i>probabilité (bilatérale) de différence de groupes</i>		
	(A)	(B)	(C)	B - A	C - A	C - B
P2	-0.211 \pm 1.057	-0.197 \pm 0.76	1.395 \pm 1.46	0.945	0.000050	0.002
P7	-0.326 \pm 1.01	0.022 \pm 0.89	1.029 \pm 1.31	0.088	0.000206	0.002
P8	-0.454 \pm 0.96	0.108 \pm 0.89	1.164 \pm 1.42	0.005	0.002	0.023
P9	-0.338 \pm 0.86	-0.080 \pm 0.96	1.422 \pm 1.48	0.187	0.001	0.004

Par ailleurs, on a procédé à la comparaison des moyennes des groupes pris deux à deux (test t de Student pour échantillons indépendants). Les résultats sont aussi reportés dans le tableau 3.2 et indiquent que les valeurs de la première fonction discriminante estimée au barycentre du groupe de personnes MPD sont significativement plus élevées que dans les groupes MPnD et contrôle. On remarque que seule la paire de fréquences P8, soit le CPA de B1.1 et de F14, permet de détecter une différence significative entre le groupe de patients MPnD et le groupe témoin.

3.1.2 Vérification de la redondance des variables pour la discrimination des deux groupes de patients

D'après les résultats de la régression logistique pas à pas restreinte aux deux groupes de patients, seules deux variables discriminantes, celles issues de P2 et P9 apportent chacune une contribution significative au modèle en présence de l'autre ($p = 0,004$ pour P2 et $0,010$ pour P9). Les résultats nous ont fait retirer les deux autres variables, P7 et P8, qui

apportent une information redondante. En effet, leur valeur informative pour distinguer les deux groupes de patients n'est plus significative dans un modèle de régression logistique binaire dès que la variable P2 est incluse de l'analyse.

La figure 3.1 illustre les valeurs combinées des sujets sur ces deux variables. Les contrôles y sont des points, les MPnD des astérisques bleus et les MPD des astérisques rouges. On peut voir que certains MPD se distinguent des MPnD seulement sur une ou l'autre des deux dimensions canoniques issues de l'analyse discriminante.

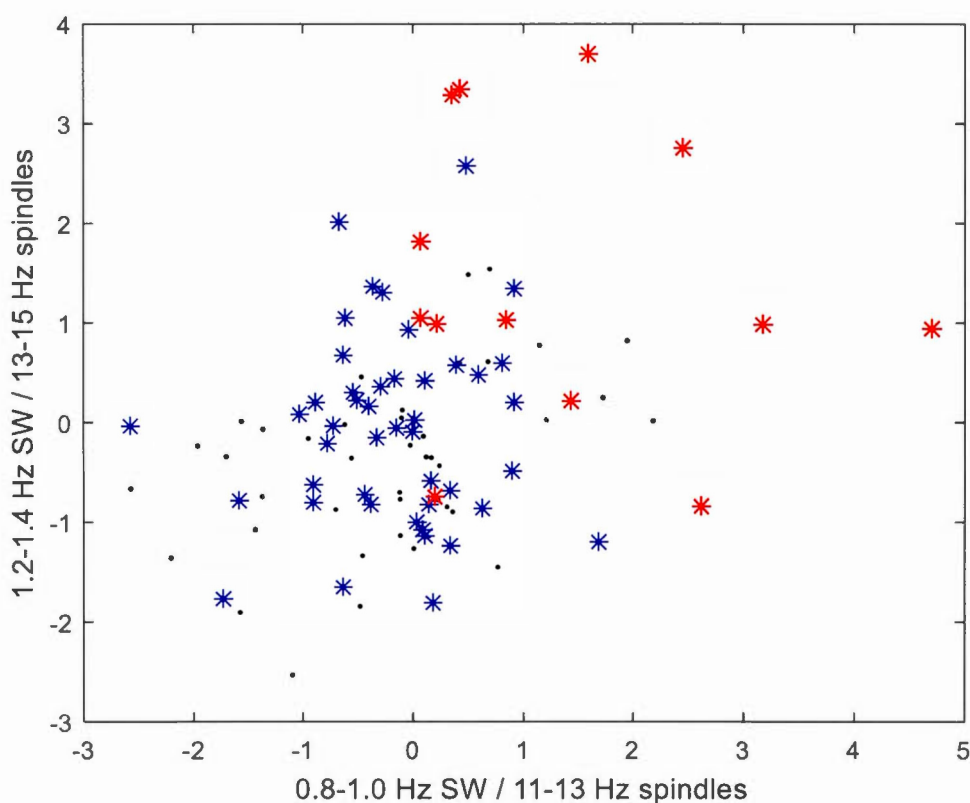


Figure 3.1 Valeurs combinées des sujets sur les deux variables P2 et P9

Après cette étape, ce sont P2 et P9 que l'on veut comprendre ou du moins caractériser. Pour ce qui suit, on reviendra toutefois à considérer les trois groupes.

Pour résumer, le nombre de variables à analyser a été réduit à deux couples de paramètres canoniques EEG, P2 (B0.9/F12) et P9 (B1.1/F14). D'après nos analyses, ces couples de fréquences apportent une information différente permettant de distinguer les patients atteints de la MP ayant développé une démence des autres patients MP. La nature de ces différences reste à préciser. Les diverses analyses statistiques qui vont être présentées visaient à progresser dans la voie empruntée. Leur objectif était de retrouver, à partir des mesures initiales obtenues pour ces fréquences EEG, les caractéristiques du CPA qui permettent de détecter une différence significative entre les groupes.

3.2 P2 : Étude des caractéristiques du couplage entre la phase des activités 0.8 à 1.0 Hz et l'amplitude des FS de 11 à 13 Hz chez les trois groupes

La figure 3.2 donne les courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux (FS 11-13 Hz) sur les cycles des basses fréquences (0.8-1.0 Hz). De façon générale, le degré de modulation de l'amplitude des fuseaux s'illustre visuellement par des fluctuations de formes de ces enveloppes moyennes indépendamment de la hauteur de la courbe, c'est-à-dire de la distance la séparant de la ligne horizontale sous chaque courbe, laquelle ne représente toutefois pas zéro mais représente le plus bas niveau des 64 courbes à représenter. Cette distance reflète l'amplitude des FS (plus l'enveloppe est haute, plus les FS sont amples), ce qui n'a pas d'incidence sur l'évaluation du CPA par moyenne circulaire. Les courbes de cette figure permettent de se rendre compte que pour certaines paires d'électrodes, ces enveloppes ont une forme plus « plate », ceci indique un degré de CPA plus faible. On peut voir que les fuseaux frontaux (deux premières colonnes) montrent plus de modulation, surtout par les BF frontales (deux premières rangées).

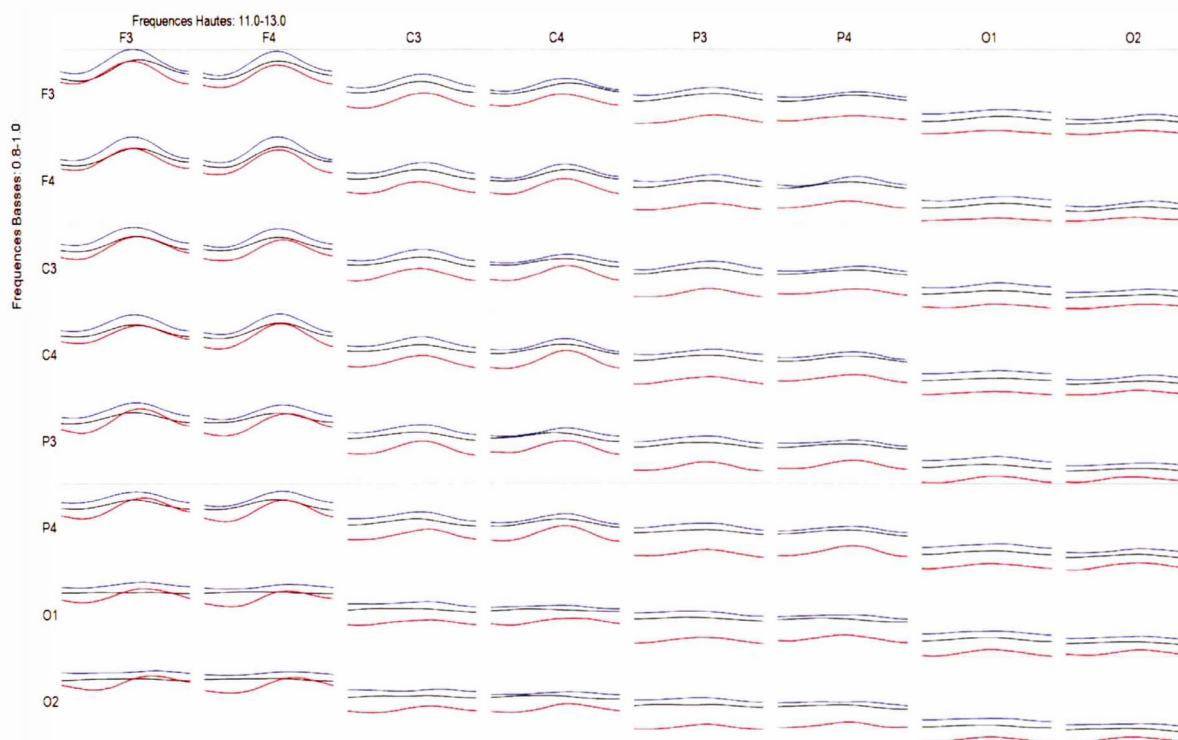


Figure 3.2 P2 : Représentation graphique des courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux de sommeil de 11-13 Hz par groupe

Figure 3.2. Représentation graphique des courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux de 11-13 Hz par groupe (contrôles=noir; patients sans démence=bleu; patients avec démence=rouge). Toutes les courbes de cette figure sont sur une même échelle. Le zéro n'est pas représenté; le minimum sur les 64 paires de canaux a été soustrait de chaque courbe et l'échelle verticale occupe tout l'espace disponible. On ne peut donc pas comparer l'échelle verticale de cette figure avec celle de la figure 3.3, mais on peut tout comparer dans la même figure.

Les moyennes de CPA de cette paire de rythmes, calculées pour chaque groupe sont présentées à l'appendice B (Tableau B.1 à B.3). Ces scores de CPA incluent déjà une mise à l'échelle des écarts types de 1000 applications de la référence \pm de Schimmel (1967) implantant l'hypothèse nulle (Achim et al., en préparation). On peut donc apprécier la grandeur de ces scores comme celles de cotes z , où une mesure doit toutefois être positive pour pouvoir indiquer la présence d'un CPA. Cette propriété a une importance pratique en ce sens qu'une moyenne négative permet d'emblée de conclure à l'absence de CPA. On peut ainsi remarquer, par exemple, que pour le groupe MPD (Tableau B.3) il n'y a pas d'indication de CPA entre les BF de F4 et les FS de l'électrode O1 (rangée notée bF4 et colonne notée hO1, dont le CMz moyen est -0.08).

3.2.1 Étude des corrélations variables-scores discriminants

Pour faire le lien entre d'une part les scores discriminants, ici sur P2, et les 64 scores de CPA obtenus initialement, on peut examiner leurs coefficients de corrélations, lesquels indiquent dans quelle mesure et avec quelle polarité chaque couplage reflète le score discriminant sous-jacent. Ces corrélations sont présentées dans le tableau 3.3.

Tableau 3.3 Corrélations de la variable canonique dérivée pour P2 avec les 64 scores de CPA.

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	-0.066	-0.027	-0.058	-0.093	-0.174	-0.137	-0.142	-0.251*
bF4	-0.052	0.012	-0.076	-0.082	-0.101	-0.077	-0.265**	-0.276**
bC3	0.076	0.077	-0.002	0.084	0.079	0.042	0.040	0.051
bC4	0.139	0.199*	0.144	0.046	0.035	0.096	0.004	-0.051
bP3	0.422**	0.382**	0.320**	0.370**	0.222*	0.189	0.332**	0.125
bP4	0.399**	0.331**	0.234*	0.286**	0.194	0.300**	0.102	0.304**
bO1	<u>0.676**</u>	<u>0.653**</u>	0.431**	0.411**	0.359**	0.273**	0.402**	0.312**
bO2	<u>0.608**</u>	<u>0.671**</u>	0.401**	<u>0.530**</u>	0.317**	0.428**	0.351**	0.425**

Coefficients de corrélation de Pearson : * la corrélation est significative au niveau 0.05; ** corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral). Les corrélations significatives sont en caractères gras; celles supérieures à 0.5 en valeur absolue sont de plus soulignées.

L'analyse porte sur l'ensemble des 102 sujets. Tel que vu au tableau 3.2 (moyennes de groupes aux barycentres de chacun des groupes), les scores sur la dimension canonique P2 sont beaucoup plus grands (plus positifs) pour le groupe MPD que pour les deux autres groupes, de sorte que des corrélations positives annoncent des scores de CPA plus grands pour ces patients. De fait, les résultats font apparaître plusieurs corrélations moyennement ou fortement positives entre les scores de CPA et la variable canonique.

Les scores de CPA qui montrent les plus grandes corrélations positives sont ceux mesurés entre les BF occipitales et les FS des dérivations frontales. À contrario, seuls les scores de CPA entre les BF frontales et les FS des dérivations occipitales sont corrélés négativement avec la variable canonique. Dans ce second cas, les coefficients de corrélation obtenus sont plus faibles numériquement.

3.2.2 Tailles d'effet à la détection du CPA et valeurs t des différences de groupes comparés deux à deux

Les tableaux 3.4, 3.5 et 3.6 ci-dessous listent, pour chacun des trois groupes, les tailles d'effet de différence avec zéro associées aux valeurs de t calculées pour chacune des 64 moyennes de couplage entre B0.9 et F12 pour toutes les paires des huit électrodes utilisées (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 et O2). Un code couleur est utilisé pour indiquer si un couplage est détecté ou non. Les valeurs représentées en rouge indiquent qu'un couplage est détecté de façon statistiquement significative ($\alpha = 0.05$, unilatéral) tandis que celles représentées en bleu indiquent que les couplages détectés sont proches d'une valeur nulle.

Nos résultats indiquent que chez les sujets contrôles, tous les CPA sont significativement différents de zéro alors que chez les sujets du groupe MPD, de plus petite taille, le test t nous donne des résultats qui n'atteignent pas le seuil de signification pour six couples d'électrodes. Chez les sujets MPnD, seul un score t de CPA est non significatif. On remarque surtout que chez les personnes du groupe MPD, la taille d'effet de présence de CPA diminue pour les BF frontales et les FS des électrodes occipitales. Toutefois, la taille de ce groupe étant plus restreinte, les tests ont moins de puissance. C'est pourquoi les tailles d'effet donnent une information plus juste que les grandeurs du t de Student. Ainsi, par exemple, pour les BF de l'électrode O1 (notées bO1) et les FS de l'électrode O2 (notés hO2), où un CPA est détecté dans le cas des patients MPnD mais pas dans celui des patients MPD, les tailles d'effets obtenues dans ces deux groupes sont assez comparables (0.60 et 0.48). Les résultats de la comparaison de ces deux groupes sur les moyennes de CPA (tableau 3.9), indiquent que la différence observée pour cette paire de canaux n'est pas significative.

Tableau 3.4 Tailles d'effet de détection d'un couplage B0.9/F12 dans le groupe contrôle

Bas 0.8-1.0Hz/Fuseaux 11-13 Hz : tests $t = 0$ (unilatéral)

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.77	1.45	1.35	1.26	0.85	0.89	0.98	0.89
bF4	1.48	1.64	1.31	1.10	0.91	1.37	0.61	0.80
bC3	1.51	1.25	1.09	0.87	0.70	0.70	0.75	0.63
bC4	1.31	1.47	1.11	1.00	0.75	0.82	0.54	0.64
bP3	1.27	0.99	0.78	0.87	0.76	0.62	0.63	0.60
bP4	1.07	1.14	0.80	0.75	0.88	0.78	1.04	0.72
bO1	0.57	0.49	0.65	0.47	0.53	0.75	0.58	0.54
bO2	0.40	0.65	0.44	0.66	0.56	0.56	0.55	0.72

Tableau 3.5 Tailles d'effet de détection d'un couplage B0.9/F12 dans le groupe MPnD

Bas 0.8-1.0Hz/Fuseaux 11-13 Hz : tests $t = 0$ (unilatéral)

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.60	1.95	1.328	1.08	1.03	0.78	0.56	0.77
bF4	1.996	1.86	1.22	1.72	0.62	0.94	0.66	0.75
bC3	1.86	1.63	1.20	0.78	0.79	0.62	0.58	0.36
bC4	1.19	1.62	0.96	1.36	0.79	0.88	0.48	0.51
bP3	1.57	1.15	0.78	0.82	0.60	0.44	0.44	0.56
bP4	0.99	1.30	1.08	0.91	0.58	0.76	0.39	0.66
bO1	0.70	0.58	0.40	0.59	0.58	0.35	0.44	0.60
bO2	0.62	0.54	0.43	0.56	0.26	0.47	0.34	0.25

Tableau 3.6 Tailles d'effet de détection d'un couplage B0.9/F12 pour le groupe MPD

Bas 0.8-1.0Hz/Fuseaux 11-13 Hz : tests $t = 0$ (unilatéral)

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.18	0.98	1.01	0.95	0.89	0.54	0.11	0.14
bF4	1.29	1.148	0.72	0.92	0.88	0.90	-0.06	0.54
bC3	0.87	0.77	1.00	1.17	0.62	0.53	0.44	0.53
bC4	0.84	1.02	0.85	1.44	0.48	0.68	0.81	0.50
bP3	1.12	0.96	1.00	1.04	0.67	0.84	1.55	0.71
bP4	0.95	1.01	0.73	0.94	0.62	1.06	0.95	1.76
bO1	1.01	0.83	1.06	1.01	0.74	0.89	1.13	0.48
bO2	1.05	0.92	1.04	0.73	0.69	0.63	0.58	1.04

Les tableaux 3.7, 3.8 et 3.9 présentent les résultats des tests t comparant les groupes deux à deux. Les différences significatives au niveau 0,05 sont en rouge; un t positif implique un couplage plus grand chez les patients que chez les contrôles ou pour MPD que pour MPnD.

Tableau 3.7 Résultats des tests t des échantillons indépendants sur B0.9/F12 pour les groupes Contrôles/MPnD

Bas 0.8-1.0Hz/Fuseaux 11-13 Hz : tests t _ échantillons indépendants (bilatéral)

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	-0.440	1.123	-1.374	-0.498	-0.162	-1.022	-2.287	-0.556
bF4	0.906	0.245	-0.901	0.127	-1.720	-1.659	-0.153	-0.635
bC3	-0.229	0.957	-0.661	-0.338	-0.272	-0.813	-0.617	-0.971
bC4	-0.451	0.493	-0.971	0.802	-0.702	-0.641	-0.759	-0.616
bP3	0.451	1.091	0.238	-0.302	-1.168	-1.128	-0.511	-0.322
bP4	-0.487	0.544	0.593	0.033	-1.170	-0.771	-2.203	0.071
bO1	0.859	0.813	-0.330	0.357	0.171	-2.088	-0.834	-0.092
bO2	0.511	-0.597	0.249	-0.491	-1.169	-1.151	-0.855	-1.800

Remarques : Avec 87 degrés de liberté, les valeurs critiques sont 1.988 à $p < .05$ et 2.653 à $p < .01$. Lorsque le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05, c'est la variante du test pour hypothèse de variances inégales qui est utilisée (les tests en question sont rapportés en italique)

Tableau 3.8 Résultats des tests *t* des échantillons indépendants sur B0.9/F12 pour les groupes Contrôles/MPD

Bas 0.8-1.0Hz/Fuseaux 11-13 Hz : tests *t* _ échantillons indépendants (bilatéral)

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	-0.218	0.059	-0.410	-0.126	-0.279	-0.993	-2.717	-2.645
bF4	0.161	-0.081	-1.053	-0.186	-0.618	-0.969	-2.155	-2.003
bC3	0.017	0.228	0.424	1.589	0.024	0.066	-0.972	0.342
bC4	0.018	0.530	-0.087	1.648	-0.564	-0.142	-0.218	-0.898
bP3	1.458	1.457	2.024	2.183	0.610	1.176	2.743	0.541
bP4	1.333	1.261	0.639	1.277	0.099	1.476	-0.545	2.398
bO1	2.378	2.154	2.869	2.589	1.458	0.480	1.789	0.262
bO2	3.203	1.872	2.943	1.168	1.199	0.557	0.519	1.608

Remarques : Avec 55 degrés de liberté, les valeurs critiques sont 2.004 à $p < .05$ et 2.668 à $p < .01$. Lorsque le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05, c'est la variante du test pour hypothèse de variances inégales qui est utilisée (les tests en question sont rapportés en italique).

Tableau 3.9 Résultats des tests t des échantillons indépendants sur B0.9/F12 pour les groupes MPnD/MPD

Bas 0.8-1.0Hz/Fuseaux 11-13 Hz : tests t _ échantillons indépendants (bilatéral)

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	0.054	-0.462	0.452	0.189	-0.215	-0.391	-1.333	-2.266
bF4	-0.425	-0.239	-0.541	-0.338	0.571	0.137	-2.292	-1.260
bC3	0.105	-0.144	0.939	1.787	0.214	0.587	-0.516	0.898
bC4	0.282	0.257	0.529	1.302	-0.187	0.277	0.340	-0.458
bP3	1.303	1.335	1.804	2.388	1.053	2.013	2.735	0.779
bP4	1.641	0.976	0.335	1.425	0.792	2.194	1.788	2.130
bO1	2.001	1.470	2.506	2.511	1.373	1.936	2.475	0.345
bO2	3.331	2.128	2.528	1.379	1.724	1.491	1.034	2.531

Remarques : Avec 56 degrés de liberté, les valeurs critiques sont 2.003 à $p < .05$ et 2.667 à $p < .01$. Lorsque le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05, c'est la variante du test pour hypothèse de variances inégales qui est utilisée (les tests en question sont rapportés en italique).

3.2.3 Résultats des analyses de la variance sur P2

Les effets impliquant le groupe dans les analyses de covariance (ANCOVA) dont la structure intra-sujets est décrite aux tableaux 2.1 et 2.2 sont présentés aux tableaux 3.10 et 3.11. Les analyses qui cherchent à décrire les effets de groupe sur P2 montrent seulement deux effets significatifs impliquant le groupe. Un effet issu de l'analyse du « CPA intra-région » est une interaction entre le groupe et les facteurs « Intra-Inter » et « Région » (tableau 3.10). L'autre effet significatif est l'interaction entre le groupe et le facteur « Direction » observée pour les CPA entre les régions frontales et postérieures (tableau 3.11).

Tableau 3.10 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).

Source	F (2, 98)	Signification
<i>Intra-Inter * Groupe</i>	2.431	0.93
<i>Région * Groupe</i>	0.866	0.424
<i>Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	0.361	0.698
<i>Intra-Inter* Région * Groupe</i>	5.873	0.004**
<i>Intra-Inter *Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	0.192	0.825
<i>Région * Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	0.732	0.484
<i>Intra-Inter * Région * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	0.453	0.637

Tableau 3.11 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Direction (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).

Source	F (2, 98)	Signification
<i>Intra-Inter * Groupe</i>	0.375	0.688
<i>Direction * Groupe</i>	6.415	0.002**
<i>Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	0.798	0.453
<i>Intra-Inter* Direction * Groupe</i>	0.014	0.986
<i>Intra-Inter *Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	0.753	0.474
<i>Direction * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	0.235	0.791
<i>Intra-Inter * Direction * Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	1.605	0.206

Pour l'effet de groupe impliquant sa triple interaction avec les facteurs « Région » et « Intra-Inter », les moyennes marginales estimées obtenues sont présentées avec les erreurs-types dans le tableau 3.12. En frontal, les contrôles montrent une prépondérance du CPA intra-hémisphérique sur leur CPA inter-hémisphérique (0.43 ± 0.100). Cette prépondérance est nettement absente chez les patients du groupe MPnD (-0.019 ± 0.099), tandis que cette différence se retrouve presque aussi grande chez ceux qui ont, par la suite, développé une démence (0.304 ± 0.186). En postérieur, seuls les deux groupes de patients présentent plus de CPA intra-hémisphérique que inter-hémisphérique ($0.165 \pm$

0.060 pour MPnD et 0.188 ± 0.113 chez les patients MPD contre 0.087 ± 0.060 chez les contrôles).

Tableau 3.12 Moyennes \pm erreurs-types sous-jacentes à l'effet du groupe identifié sur le plan d'analyse Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3) et différences Intra-Inter \pm l'erreur-type (âge en covariable)

		Groupe			F (2,98)	p
		Contrôles	MPnD	MPD		
Source		(A)	(B)	(C)		
Intra-Inter * Région * Groupe						
Région	Intra-Inter					
Frontal	Intra/Frontal (1)	3.301 ± 0.288	3.194 ± 0.286	3.411 ± 0.539	0.074	0.929
	Inter/Frontal (2)	2.873 ± 0.276	3.213 ± 0.275	3.107 ± 0.518	0.387	0.680
	Différence (1) - (2)	0.428 ± 0.100	-0.019 ± 0.099	0.304 ± 0.186	5.162	.007**
Postérieur	Intra/Postérieur (1)	1.054 ± 0.146	0.931 ± 0.145	1.533 ± 0.274	1.858	0.161
	Inter/Postérieur (2)	0.967 ± 0.134	0.765 ± 0.133	1.345 ± 0.251	2.128	0.125
	Différence (1) - (2)	0.087 ± 0.060	0.165 ± 0.060	0.188 ± 0.113	0.567	.569

Par ailleurs, si, d'un point de vue descriptif, on voit que le niveau de « CPA inter-hémisphérique frontal » est plus élevé chez les patients (3.213 et 3.107) que chez les contrôles (2.873), cette différence n'est pas significative. Globalement, l'analyse de covariance montre que tant en frontal qu'en postérieur, les moyennes de CPA intra- et inter-hémisphériques de ces trois groupes sont très proches. C'est pour l'écart entre ces moyennes au niveau des régions frontales qu'on observe un effet significatif du groupe (tableau 3.12). Cependant les tests de comparaisons a posteriori (post hoc) montrent que c'est surtout le groupe des patients MPnD qui se différencie des contrôles (différence (B) – (A) = -0.446 ± 0.140 ; $p = 0.006$ contre (C) – (A) = -0.124 ± 0.211 ; $p = 0.397$ et (B) – (C) = -0.323 ± 0.213 ; $p = 1.000$). On a donc, pour le CPA des BF et des FS enregistrés dans la même région (i.e. en frontal ou en postérieur), une interaction Groupe * Intra-Inter (effet simple de l'interaction triple signalée au Tableau 3.10) uniquement au niveau des régions frontales qui tient aux différences entre les contrôles et les patients MPnD.

On note que contrairement aux résultats (barycentres) de l'analyse discriminante présentés au tableau 3.2, les patients qui n'ont pas développé de démence ne se situent

pas, pour cet effet, sur la partie moyenne d'un continuum entre les trois groupes pour cinq variables sur six (tableau 3.12; quatre variables originales et deux différences).

Concernant l'analyse de l'interaction significative au Tableau 3.11 entre le groupe et le facteur Direction, le Tableau 3.13 montre que les moyennes de CPA observées chez les contrôles sont plus élevées pour le CPA entre les BF frontales et les FS postérieurs (noté « frontal/postérieur » dans le tableau) qu'entre les BF postérieures et les FS frontaux (postérieur/frontal). Chez les patients c'est le profil inverse qui est observé. Cependant, on voit que le groupe affecte surtout l'écart entre les moyennes de CPA postérieur/frontal et frontal/postérieur des BF et des FS. Cette différence est à moins d'une erreur-type de zéro pour les contrôles (-0.90 ± 0.169) tandis qu'elle est bien plus marquée chez les groupes de patients MPnD (0.354 ± 0.168) et MPD (1.166 ± 0.317). Notons que les erreurs types sont ici basées sur la variance commune et ne sont différentes qu'en fonction de la taille des groupes. Pour cette analyse portant sur le résultat de la soustraction postérieur/frontal - frontal/postérieur, les tests de comparaisons *post-hoc*, montrent que la différence n'est pas tout à fait significative entre les groupes contrôle et MPnD (-0.444 ± 0.239 ; $p = 0.066$). En revanche le groupe MPD se distingue des deux autres en montrant un accroissement du CPA postérieur/frontal par rapport au CPA frontal/postérieur (différence (C) - (A) = 1.256 ± 0.359 ; $p = 0.001$ et (C) - (B) = 0.812 ± 0.362 ; $p = 0.027$).

Tableau 3.13 Moyennes des effets significatifs identifiés \pm l'erreur-type et différences Postérieur/frontal - Frontal/postérieur \pm l'erreur-type

		Gr			F	p
		Contrôles	MPnD	MPD		
Source		(A)	(B)	(C)	(2,98)	
Direction *	Frontal/postérieur (1)	1.725 ± 0.189	1.394 ± 0.188	1.281 ± 0.353	1.057	0.351
Groupes	Postérieur/frontal (2)	1.635 ± 0.204	1.748 ± 0.202	2.446 ± 0.381	1.786	0.173
Différence	(2) - (1)	-0.090 ± 0.169	0.354 ± 0.168	1.166 ± 0.317	6.415	0.002**

Par ailleurs, l'analyse descriptive nous montre que du point de vue des moyennes de CPA les trois groupes s'ordonnent de la façon suivante : contrôles > MPnD > MPD pour le CPA frontal/postérieur et MPD > MPnD > contrôles pour le CPA postérieur/frontal ainsi

que pour la différence entre les deux « directions ». On retrouve donc ici le patron de moyennes déjà vu pour les scores issus de l'analyse discriminante, à savoir une gradation du niveau de CPA où les patients MP qui n'ont pas développé de démence se situent entre les deux autres groupes mais plus près des contrôles.

L'effet d'interaction entre le facteur Groupe et le facteur Direction étant significatif, on se demande ensuite s'il est uniformément réparti sur les trois régions postérieures. On reprend l'analyse de la variance en ajoutant un facteur région postérieure à trois niveaux (avec correction de Geisser et Greenhouse et encore l'âge en covariable). Ainsi, Le facteur Direction demeure le même, Frontal/Postérieur ou Postérieur/Frontal, mais pour chacune de ces conditions le Postérieur est maintenant divisé en Central, Pariétal et Occipital. L'analyse inclue les facteurs Intra-Inter et Hémisphère des fuseaux dont aucune interaction avec le groupe n'est significative ($p \geq .175$). L'effet d'interaction Région postérieure x Groupe (moyenné sur les deux directions) n'est pas significatif non plus ($F(4, 196) = 6.223$; $p = 0.000281$ avec correction de Geisser et Greenhouse). Cette interaction peut être décomposée en effets simples de Direction x Groupe pour chaque niveau de Région postérieure. On retrouve les trois tests en question aux lignes appelées « différence (2) – (1) » du Tableau 3.14. On y voit que l'interaction Groupe * Direction paraît absente pour les CPA central/frontal et frontal/central. Un faible effet de groupe est détecté au niveau pariétal et un effet beaucoup plus fort marque l'opposition occipital/frontal à frontal/occipital des BF et des FS. Ceci indique que l'interaction Groupe x Direction du Tableau 3.11 s'exprime pour l'essentiel dans les relations des BF et des FS entre les régions frontales et occipitales.

Tableau 3.14 Moyennes \pm erreurs-types des effets simples pour les trois régions postérieures avec les tests de groupe associés.

Source	Frontal / région postérieure	Gr			F (2,98)	p
		Contrôles (A)	MPnD (B)	MPD (C)		
Direction *	Frontal/central (1)	2.274 \pm 0.239	1.998 \pm 0.237	2.168 \pm 0.447	.338	.714
Groupes	Central/frontal (2)	2.421 \pm 0.261	2.467 \pm 0.259	2.628 \pm 0.488	.070	.933
	Différence (2)-(1)	0.147 \pm 0.158	0.469 \pm 0.157	0.460 \pm 0.296	1.167	.316
	Frontal/pariétal (1)	1.69 \pm 0.213	1.27 \pm 0.212	1.397 \pm 0.400	.991	.375
	Pariétal/frontal (2)	1.76 \pm 0.238	1.91 \pm 0.236	2.698 \pm 0.445	1.742	.180
	Différence (2)-(1)	0.072 \pm 0.204	0.638 \pm 0.203	1.301 \pm 0.383	4.627	.012*
	Frontal/occipital (1)	1.214 \pm 0.171	0.916 \pm 0.170	0.277 \pm 0.320	3.418	.037*
	Occipital/frontal (2)	0.723 \pm 0.188	0.870 \pm 0.187	2.013 \pm 0.351	5.375	.006**
	Différence (2)-(1)	-0.490 \pm 0.234	-0.046 \pm 0.233	1.736 \pm 0.438	10.049	.000107**

En outre, ces trois tests nous ont permis de remarquer que le groupe a un effet global significatif (effets inter-sujets) sur les CPA frontal/occipital ($p=.037$) et occipital/frontal ($p=.006$). Dans les comparaisons post-hoc, on voit que le groupe contrôle ne s'écarte pas significativement du groupe MPnD du point de vue des moyennes de CPA frontal/occipital (0.298 ± 0.241 ; $p = 0.220$) et occipito/frontal (-0.147 ± 0.265 ; $p = 0.581$). C'est le groupe MPD qui montre un niveau de CPA frontal/occipital significativement inférieur à celui obtenu dans le groupe contrôle (-0.937 ± 0.363 ; $p = 0.011$) tandis qu'ils ne se différencient pas clairement des patients MPnD (-0.638 ± 0.366 ; $p = 0.084$). À l'inverse, le groupe MPD présente une moyenne de CPA occipital/frontal significativement plus importante que celles observées chez les autres patients (1.143 ± 0.401 ; $p = 0.05$) et les sujets contrôles (1.290 ± 0.398 ; $p = 0.002$). L'interaction Direction par Groupe identifiée à l'analyse principale (tableau 3.11) semble donc principalement refléter une forte augmentation du couplage des FS frontaux avec les BF occipitales chez les patients MP ultérieurement devenus déments par rapport aux deux autres groupes, associée à une légère diminution du couplage dans la « direction opposée ».

Enfin, toujours pour l'opposition entre CPA frontal/postérieure et postérieur/frontal, nous passons en revue les résultats obtenus en effectuant des ANCOVA limitées aux deux groupes de patients, avec en covariable, l'âge, le score de sévérité globale du syndrome parkinsonien à l'échelle de Hoehn et Yahr (score H&Y) et la dose de médicament en équivalence L-dopa.

Lorsque la région postérieure est considérée en un seul bloc, aucune interaction entre le groupe et les facteurs « Intra-inter » et « Hémisphère des fuseaux » n'est significative ($p \geq .175$). L'interaction Direction * Groupe, qui est significative sur les deux groupes de patients avec seulement l'âge en covariable ($F [1, 55] = 5.899; p = 0.018$), ne l'est plus sous le niveau .05 si on inclue aussi le score H&Y et la L-dopa comme deuxième et troisième covariables ($F [1, 53] = 3.590; p = 0.064$). Pour savoir laquelle de ces deux dernières covariables rend l'effet non significatif, ces ANCOVA sont reprises avec deux covariables à la fois, soit l'âge et le score H&Y ou l'âge et la L-dopa. L'interaction Direction * Groupe demeure sous $p=.05$ avec l'âge et le score H&Y en covariables ($F [1, 54] = 4.382; p = 0.041$). En revanche, lorsque c'est la L-Dopa qui sert de seconde covariable, cet effet passe au-dessus du seuil de significativité ($F [1, 54] = 3.932; p = 0.052$).

Lorsque le bloc Région postérieure est remplacé par les groupes Central, Pariétal et Occipital le composant, on retrouve dans l'analyse restreinte aux seuls groupes de patients la triple interaction significative Direction * Région Postérieure * Groupe ($F [2,106] = 6.478; p = 0.004$ avec correction de Geisser et Greenhouse) déjà obtenue avec les trois groupes de sujets. La décomposition de cette interaction en effet Groupe * Direction pour chacune des trois régions postérieures montre que cet effet est significatif pour le CPA des BF et des FS entre les électrodes frontales et occipitales ($F [1,53] = 7.692; p = 0.008$), avec encore une propension pour les moyennes occipital/frontal du groupe MPD à être significativement plus élevées ($F [1,53] = 4.894; p = 0.031$). En revanche, on n'observe aucun effet du groupe sur les différences relatives au facteur direction impliquant les électrodes frontales et chacune des deux autres régions postérieures ($p \geq .108$). Dans cette étude, l'aspect discriminant du CPA lié à l'effet de

« direction » qui permet de distinguer le groupe de patients MPD avant leur évolution vers une démence semble donc restreint à des liaisons occipitales/frontales et prennent surtout la forme d'une augmentation de couplage des BF occipitales avec les FS frontaux chez ceux qui deviendront déments.

Finalement, pour le CPA des BF et des FS entre les régions frontales et le bloc « Région postérieure », les résultats des analyses limitées aux patients MP montrent qu'en présence de la L-dopa prise en covariable, l'effet Groupe par Direction est moins fort mais ne semble pas clairement aboli (âge et L-dopa en covariables : $F [1, 54] = 3.932$; $p = 0.052$; âge, H&Y et L-dopa en covariables : $F [1, 53] = 3.590$; $p = 0.064$). Avec un facteur Région postérieure à trois niveaux, l'ajout de ces deux covariables cliniques ne fait pas passer au-dessus de $p = .05$ les effets déjà significatifs du groupe sur les moyennes de CPA occipital/frontal, bien plus élevées chez les patients du groupe MPD que chez ceux du groupe MPnD.

3.3 P9 : Étude des caractéristiques du couplage entre la phase des activités 1.2 à 1.4 Hz et l'amplitude des FS de 13 à 15 Hz chez les trois groupes

La figure 3.3 montre les courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux (13-15 Hz) sur les cycles des basses fréquences (1.2-1.4 Hz). Comme pour la figure 3.1, on constate que pour certaines paires d'électrodes, ces enveloppes ont une forme plus « plate », ceci indique un degré de CPA plus faible. On peut voir que pendant les cycles des basses fréquences occipitales (deux dernières lignes), les fuseaux montrent moins de modulation, surtout chez les contrôles et les MPnD.

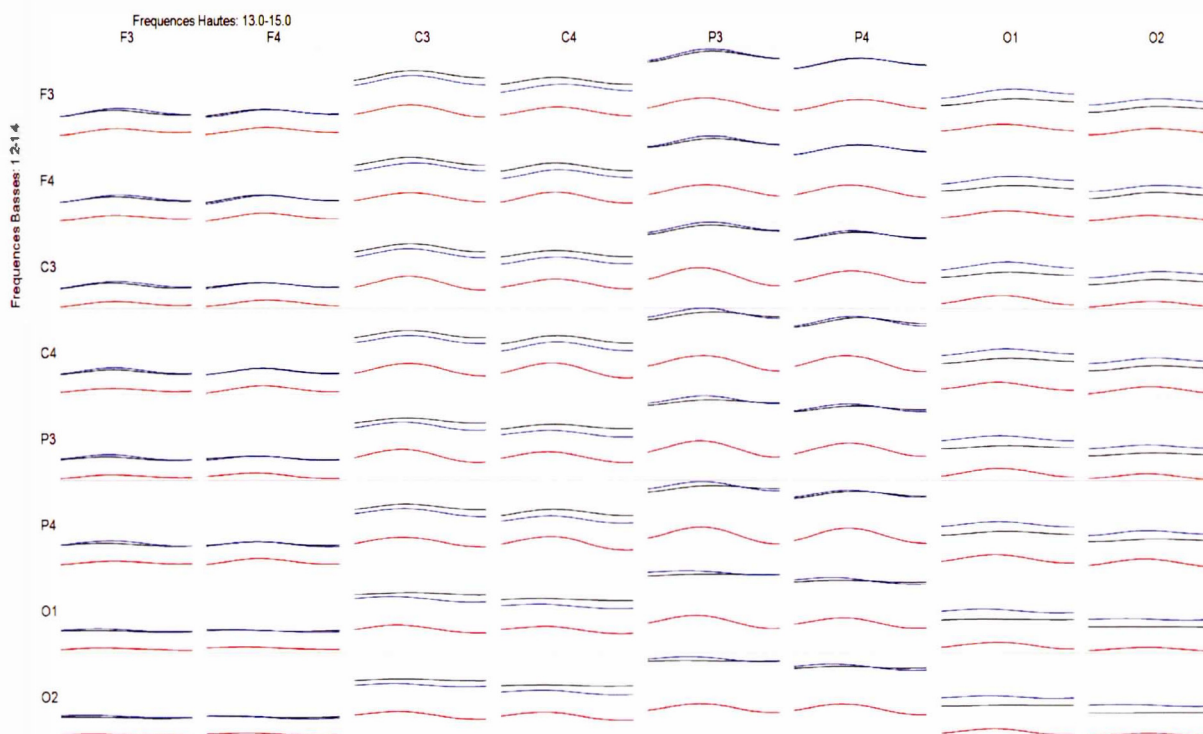


Figure 3.3 P9 : Représentation graphique des courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux de 13-15 Hz par groupe

Figure 3.3. Représentation graphique des courbes des moyennes d'enveloppe des fuseaux de 13-15 Hz par groupe (contrôles=noir; patients sans démence=bleu; patients avec démence=rouge). Toutes les courbes de cette figure sont sur une même échelle. Le zéro n'est pas représenté; le minimum sur les 64 paires de canaux a été soustrait de chaque courbe et l'échelle verticale occupe tout l'espace disponible. On ne peut donc pas comparer l'échelle verticale de cette figure avec celle de la Figure 3.2, mais on peut tout comparer dans la même figure.

Les moyennes de CPA de ces deux rythmes, calculés pour chaque groupe sont présentées à l'appendice B (Tableaux B.4 à B.6).

3.3.1 Étude des corrélations variables-scores discriminants

Nous avons vu que l'analyse discriminante effectuée à partir des trois facteurs principaux retenus pour P9 (1.2-1.4Hz/FS13-15Hz désigné par convention B1.3/F14) montre que la première fonction discriminante permet de distinguer géométriquement le centroïde du groupe MPD de celui des deux autres groupes (tableau 3.2).

On a déjà signalé plus haut que ces facteurs principaux sont des combinaisons des 64 scores de CPA initiaux et la question qui se pose ensuite est de savoir ce que l'on peut dire de plus sur les effets de groupe, comment on peut les interpréter en terme des valeurs CMz observées. La méthode utilisée pour y répondre est la même que pour *P2*, et consiste à d'abord examiner les relations entre les 64 scores de CPA obtenus avec *P9* et les scores discriminants. Le tableau des corrélations est le suivant.

Tableau 3.15 Corrélations de la variable canonique dérivée pour P9 avec les 64 scores de CPA.

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	0.005	0.067	0.173	0.042	0.107	0.131	0.102	0.173
bF4	-0.025	-0.047	0.074	0.080	0.110	0.124	0.233*	-0.041
bC3	0.056	0.121	0.463**	0.169	0.451**	0.410**	0.322**	0.276**
bC4	0.035	0.111	0.377**	0.326**	0.437**	0.393**	0.332**	0.282**
bP3	0.227*	0.324**	<u>0.539**</u>	0.498**	<u>0.559**</u>	<u>0.505**</u>	<u>0.565**</u>	0.466**
bP4	0.160	0.342**	0.490**	<u>0.524**</u>	<u>0.597**</u>	<u>0.521**</u>	0.307**	0.410**
bO1	0.395**	0.280**	<u>0.650**</u>	<u>0.515**</u>	<u>0.681**</u>	<u>0.680**</u>	0.450**	0.363**
bO2	0.338**	0.279**	0.482**	<u>0.635**</u>	<u>0.596**</u>	<u>0.626**</u>	0.400**	0.344**

Coefficients de corrélation de Pearson : * la corrélation est significative au niveau 0.05; ** corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral). Les corrélations significatives sont en caractères gras; celles supérieures à 0.5 en valeur absolue sont soulignées.

On constate à nouveau que plusieurs scores de CPA sont moyennement et positivement corrélés à l'axe 1. Les fuseaux de sommeil impliqués proviennent surtout des électrodes EEG postérieures et les basses fréquences frontales expriment peu cette dimension de CPA. Les scores de CPA les plus fortement corrélés à l'axe 1 ($r > 0.5$, souligné dans le tableau) concernent les basses fréquences pariétales et occipitales et surtout les FS des électrodes centrales et pariétales. On n'observe aucune relation négative significative entre les 64 valeurs initiales de CPA et celles de la première fonction discriminante.

3.3.2 Tailles d'effet à la détection du CPA et valeurs t des différences de groupes comparés deux à deux

Les tableaux 3.16, 3.17 et 3.18 listent, pour chacun des trois groupes, les tailles d'effet de différence avec zéro associées aux valeurs de t calculées pour chacune des 64 moyennes de couplage entre B1.3 et F14 pour toutes les paires des huit électrodes utilisées (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 et O2). Un code couleur est utilisé pour indiquer si un couplage est détecté ou non. Les valeurs de t représentées en rouge indiquent qu'un couplage est détecté de façon statistiquement significative ($\alpha = 0.05$ unilatéral) tandis que celles représentées en bleu indiquent que les couplages détectés sont proches d'une valeur nulle. Chez les contrôles, les résultats du test t n'atteignent pas le seuil de signification pour quatre couples d'électrodes alors que chez les sujets MPnD, seuls deux scores t de CPA sont non significatifs. Chez les sujets MPD, les résultats ne sont pas significatifs pour trois couples d'électrodes. On note que dans les trois groupes, les scores t de CPA entre BF et les FS sont non significatifs pour deux des quatre paires où les deux électrodes sont occipitales.

Tableau 3.16 Tailles d'effet des tests de détection d'un couplage B1.3/F14 dans le groupe contrôle

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	0.95	1.01	1.22	0.865	1.12	1.15	0.72	0.83
bF4	1.15	1.06	0.87	0.955	0.96	1.02	0.66	0.91
bC3	1.25	0.94	1.11	1.01	1.01	0.75	0.71	0.72
bC4	0.77	1.24	1.04	1.21	0.98	1.24	0.86	0.52
bP3	0.61	0.60	0.98	0.73	0.70	0.67	0.78	0.68
bP4	0.525	0.68	0.71	1.02	0.97	1.098	0.70	0.48
bO1	0.875	0.42	0.41	0.2985	0.52	0.255	0.41	0.062
bO2	0.39	0.41	0.37	0.095	0.31	0.14	0.47	0.20

Tableau 3.17 Tailles d'effet des tests de détection d'un couplage B1.3/F14 dans le groupe MPnD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.14	1.14	1.56	0.99	1.535	1.115	0.72	0.76
bF4	1.28	1.005	1.12	1.245	1.265	0.99	0.84	0.93
bC3	0.96	1.004	1.22	0.885	1.07	1.31	0.96	0.89
bC4	1.23	1.19	0.89	1.43	1.21	1.10	0.70	0.83
bP3	0.94	0.86	1.08	0.97	0.69	0.91	0.59	0.62
bP4	0.88	0.85	0.94	1.04	0.97	1.20	0.92	0.84
bO1	0.59	0.38	0.69	0.41	0.53	0.52	0.46	0.20
bO2	0.425	0.74	0.415	0.45	0.46	0.53	0.32	0.19

Tableau 3.18 Tailles d'effet des tests de détection d'un couplage B1.3/F14 dans le groupe MPD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	0.63	0.92	1.21	0.94	1.325	0.66	0.60	1.26
bF4	1.02	0.84	0.885	1.11	0.98	1.35	0.97	0.60
bC3	0.90	1.03	1.62	0.998	1.645	1.39	1.055	0.63
bC4	1.16	0.87	1.78	1.60	2.39	1.56	1.28	0.55
bP3	0.895	0.83	1.18	0.90	1.49	1.02	1.20	1.20
bP4	0.79	0.965	1.47	1.24	2.08	1.04	1.12	1.065
bO1	0.635	0.40	0.75	0.79	1.98	1.15	0.49	0.28
bO2	0.60	0.62	0.995	1.625	1.92	1.09	1.035	0.59

Les tableaux 3.19, 3.20 et 3.21 présentent les résultats des tests t comparant les groupes deux à deux. Les différences significatives au niveau 0,05 sont en rouge; un t positif implique un couplage plus grand pour un état plus grave, soit plus grand chez les patients que chez les contrôles ou pour le groupe MPD que pour celui des sujets MPnD.

Tableau 3.19 Résultats des tests t des échantillons indépendants sur B1.3/F14
groupes MPnD/Contrôles

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	0.813	0.160	1.023	0.327	<i>0.044</i>	-1.063	-0.525	-0.703
bF4	0.194	-0.583	0.160	0.525	0.989	-0.548	0.788	-0.182
bC3	-0.457	0.553	0.240	-0.231	-0.075	<i>0.758</i>	0.908	0.734
bC4	2.048	0.469	-0.237	0.375	0.762	-0.238	-0.384	1.312
bP3	1.469	0.956	0.731	1.080	0.190	1.047	-0.693	0.093
bP4	1.481	1.121	1.186	-0.162	0.830	0.122	0.617	0.875
bO1	-0.018	-0.073	2.108	0.590	0.306	1.247	-0.072	0.495
bO2	0.379	1.602	0.100	1.314	0.816	1.911	-0.522	-0.104

Avec 87 degrés de liberté, les valeurs critiques sont 1.988 à $p < .05$ et 2.653 à $p < .01$. Lorsque le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05, c'est la variante du test pour hypothèse de variances inégales qui est utilisée (les tests en question sont rapportés en italique).

Tableau 3.20 Résultats des tests *t* des échantillons indépendants sur B1.3/F14 pour les groupes MPD/Contrôles.

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	-0.375	0.604	0.988	0.623	1.121	-0.667	-0.374	0.571
bF4	0.428	0.095	-0.151	0.740	0.936	0.869	0.663	-0.894
bC3	0.241	1.410	2.508	0.855	2.834	1.717	1.585	0.056
bC4	0.904	0.345	1.991	2.285	3.617	2.108	1.351	0.680
bP3	1.246	1.506	2.404	1.691	3.484	1.984	2.470	2.496
bP4	0.302	1.812	2.190	2.118	4.179	1.277	1.853	1.815
bO1	-0.211	0.046	1.877	1.949	5.904	2.948	0.920	0.772
bO2	0.919	0.659	2.331	4.063	5.064	3.540	2.326	1.686

Remarques : Avec 55 degrés de liberté, les valeurs critiques sont 2.004 à $p < .05$ et 2.668 à $p < .01$, 3.47 à $p < .001$, 4.19 à $p < .0001$ et 4.86 à $p < .00001$. Lorsque le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05, c'est la variante du test pour hypothèse de variances inégales qui est utilisée (les tests en question sont rapportés en italique).

Tableau 3.21 Résultats des tests *t* des échantillons indépendants sur B1.3/F14 pour les groupes MPD/MPnD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	-0.893	0.540	0.395	0.434	1.355	-0.056	-0.052	1.131
bF4	0.326	0.469	-0.295	0.472	0.363	1.318	0.130	-0.818
bC3	0.483	1.027	2.449	0.954	3.035	1.706	1.069	-0.420
bC4	-0.493	0.049	2.002	2.223	3.276	2.154	1.499	-0.097
bP3	0.310	0.982	1.918	1.063	3.200	1.500	2.791	2.236
bP4	-0.745	1.028	1.370	2.298	3.116	1.234	1.594	1.574
bO1	-0.146	0.092	1.046	1.476	5.309	2.145	0.777	0.565
bO2	0.609	-0.421	2.360	4.073	4.294	2.231	2.554	1.850

Remarques : Avec 56 degrés de liberté, les valeurs critiques sont 2.003 à $p < .05$, 2.667 à $p < .01$, 3.47 à $p < .001$, 4.19 à $p < .0001$ et 4.86 à $p < .00001$. Lorsque le test de Levene fait rejeter l'homogénéité des variances au niveau .05, c'est la variante du test pour hypothèse de variances inégales qui est utilisée (les tests en question sont rapportés en italique).

3.3.3 Résultats des analyses de la variance sur P9

Les résultats impliquant le Groupe des ANCOVA décrites aux tableaux 2.1 et 2.2 sont présentés aux tableaux 3.22 et 3.23. Les analyses qui cherchent à décrire les effets de groupe sur P9 montrent un seul effet significatif. Cet effet, issu de l'analyse des CPA intra-région des BF et des FS est une interaction entre le Groupe et les facteurs Région et Hémisphère des fuseaux (tableau 3.22). Cette analyse fait également apparaître une interaction entre le Groupe et le facteur « Région », mais l'effet est non significatif au seuil repère fixé à .05.

Tableau 3.22 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).

Source	F (2, 98)	Signification
<i>Intra-Inter * Groupe</i>	0.179	0.836
<i>Région * Groupe</i>	2.851	0.063
<i>Hémisphère des fuseaux * Groupe</i>	0.424	0.656
<i>Intra-Inter* Région * Groupe</i>	1.597	0.208
<i>Intra-Inter *Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	1.073	0.346
<i>Région * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	3.259	0.043*
<i>Intra-Inter * Région * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	0.605	0.548

Tableau 3.23 Résultats des tests impliquant le Groupe dans l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Direction (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).

Source	F (2, 98)	Signification
<i>Intra-Inter * Groupe</i>	0.153	0.858
<i>Direction * Groupe</i>	0.773	0.465
<i>Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	0.700	0.499
<i>Intra-Inter* Direction * Groupe</i>	0.113	0.894
<i>Intra-Inter *Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	2.349	0.101
<i>Direction * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	0.644	0.528
<i>Intra-Inter * Direction * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>	0.077	0.926

Le premier effet du groupe analysé concerne son interaction avec les facteurs Région et Hémisphère des fuseaux. Les moyennes des effets simples sont synthétisées dans le tableau suivant (Tableau 3.24) avec leur erreurs-types et les tests de groupe.

Tableau 3.24 Moyennes \pm erreurs-types des effets simples dans l'ANCOVA (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3)

		Gr				
		Contrôles	MPnD	MPD		
Source		(A)	(B)	(C)	F (2,98)	p
<i>Région * Hémisphère des fuseaux* Groupe</i>						
<i>Région</i>	<i>Hémisphère</i>					
Frontal	FS à gauche (1)	1.502 \pm 0.203	1.634 \pm 0.202	1.582 \pm 0.380	0.108	0.898
Frontal	FS à droite (2)	1.586 \pm 0.213	1.472 \pm 0.212	1.883 \pm 0.400	0.409	0.666
	<i>Différence (1) – (2)</i>	-0.084 \pm 0.131	0.162 \pm 0.131	-0.302 \pm 0.246	1.697	0.189
Postérieure	FS à gauche	0.935 \pm 0.137	1.034 \pm 0.136	2.064 \pm 0.256	7.852	0.001
Postérieure	FS à droite	0.835 \pm 0.138	0.998 \pm 0.138	1.730 \pm 0.259	4.653	0.012
	<i>Différence (1) – (2)</i>	0.100 \pm 0.063	0.037 \pm 0.063	0.334 \pm 0.118	2.442	0.092

Sur le plan descriptif, on peut remarquer que le groupe MPD présente une différence de CPA gauche - droite plus négative en frontal et plus positive en postérieur que les deux autres groupes. Les résultats des tests portant sur les moyennes de CPA des BF et des FS enregistrés en frontal, ne font apparaître aucune différences significatives entre les trois groupes ($p > .5$), ni aucune interaction entre le Groupe et le facteur Hémisphère des fuseaux ($p = .189$). En postérieur, les patients issus du groupe MPD se différencient des deux autres groupes en montrant un niveau de CPA plus élevé. Cet effet est significatif pour les fuseaux enregistrés au-dessus de chaque hémisphère (pour les fuseaux à gauche : différence (C) – (A) = 1.129 ± 0.290 ; $p = 0.001$ et (C) – (B) = 1.029 ± 0.292 ; $p = 0.002$ et pour les fuseaux à droite: différence (C) – (A) = 0.895 ± 0.294 ; $p = 0.009$ et (C) – (B) = 0.732 ± 0.296 ; $p = 0.045$). On voit également que la différence gauche - droite observée en postérieur, n'a pas la même ampleur dans les trois groupes : elle est plus importante pour le groupe MPD (0.334 ± 0.118) que pour les patients MPnD (0.037 ± 0.063) et les contrôles (0.100 ± 0.063). Mais, comme en frontal, on ne décèle pas d'interaction significative entre le groupe et le côté hémisphérique des fuseaux.

La triple interaction Groupe * Région * Hémisphère des fuseaux pourrait ne tenir qu'au groupe MPD pour lesquels la différence gauche-droite en frontal est de « direction » opposée à celle en postérieur. Dans l'ensemble, les différences de groupes détectées par ces tests se restreignent donc au CPA des BF et des FS enregistrés en postérieur. Ici, on ne peut pas conclure que la source de ces différences entre les trois groupes réside dans le côté hémisphérique des fuseaux.

L'analyse de cet effet d'interaction entre le groupe avec les facteurs Région et Hémisphère qui porte seulement sur les deux groupes de patients MP, n'ajoute pas grand chose à la précédente. L'effet du groupe en question, soit Groupe * Région * Hémisphère, ressort significatif dans cette analyse avec l'âge en covariable ($F [1, 55] = 7.567; p = 0.008$), mais le test est non significatif lorsqu'on inclut en plus de l'âge, le score à l'échelle de H&Y et la L-dopa (dose équivalente) en covariables ($F [1, 53] = 3.181; p = 0.080$). En reprenant ces analyses avec seulement deux covariables, d'abord avec l'âge et le score de H&Y, puis avec l'âge et la dose de L-Dopa, on constate que cette triple interaction demeure significative dans le premier cas (âge et H&Y en covariables : $F [1, 54] = 5.416; p = 0.024$), mais pas dans le second (âge et L-Dopa en covariables : $F [1, 54] = 3.319; p = 0.074$).

Le deuxième effet du groupe examiné concerne son interaction avec le facteur Région (Tableau 3.22) moyenné sur les deux hémisphères de l'activité fuseaux. Les moyennes associées au croisement de ces deux facteurs sont présentées dans le tableau 3.25. On voit bien dans ce tableau que l'effet du groupe sur les moyennes de CPA n'est pas le même pour les deux régions : des différences significatives entre le groupe MPD et les deux autres groupes sont détectées en postérieur mais pas en frontal. L'interaction Groupe * Région n'est pourtant pas significative dans l'analyse portant sur les trois groupes (Tableau 3.22).

Tableau 3.25 Moyennes \pm erreurs-types de l'effet Groupe *Région avec les tests de groupe associés pour l'ANCOVA (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3)

Source	Gr			F (2,98)	p
	Contrôles (A)	MPnD (B)	MPD (C)		
<i>Région *Groupe</i>					
<i>Frontal (1)</i>	1.544 ± 0.198	1.553 ± 0.196	1.732 ± 0.370	0.108	0.898
<i>Postérieur (2)</i>	0.885 ± 0.134	1.016 ± 0.133	1.897 ± 0.251	6.443	0.002
<i>Différence (2) – (1)</i>	-0.659± 0.163	-0.537± 0.162	0.164 ± 0.306	2.851	0.063

Dans la même analyse limitée aux patients, cet effet s'avère significatif si l'âge est la seule covariable ($F [1, 55] = 4.442; p = 0.040$) ou si on introduit aussi le score à l'échelle H&Y en covariable ($F [1, 54] = 4.192; p = 0.045$). Par contre, l'interaction entre le groupe et la région est non significative au seuil fixé à .05 lorsqu'on ajoute la dose de L-dopa en covariable (âge et L-dopa en covariables : $F [1, 54] = 3.797; p = 0.057$ et âge, H&Y et L-dopa en covariables : $F [1, 53] = 3.755; p = 0.058$).

Sachant que la décomposition de la région postérieure du facteur Région en ses trois sous-régions s'est avérée éclairante pour P2, on veut savoir si elle pourra rendre moins confus les différences de groupe observées pour P9. On reprend donc l'analyse du CPA intra-région des BF et des FS avec encore les facteurs Intra-Inter et Hémisphère des fuseaux, mais cette fois, la région postérieure est successivement limitée à un de ses trois niveaux : central, pariétal et occipital. Pour cette analyse, les résultats sont présentés dans le prochain tableau (Tableau 3.26).

Tableau 3.26 Résultats des tests intra-sujets de l'ANCOVA à quatre facteurs (âge en covariable): Intra-Inter (2) x Région (2) x Hémisphère des fuseaux (2) x Groupe (3).

Variables	Source	F (2, 98)	Signification
Frontal vs Central	<i>Région * Groupe</i>	2.497	0.088
	<i>Région * Hémisphère des fuseaux*Groupe</i>	1.295	0.279
	<i>Intra-inter * Hémisphère des fuseaux*Groupe</i>	0.415	0.662
Frontal vs Pariétal	<i>Région * Groupe</i>	3.659	0.029
	<i>Région * Hémisphère des fuseaux*Groupe</i>	3.299	0.041
	<i>Intra-inter * Hémisphère des fuseaux*Groupe</i>	0.593	0.555
Frontal vs Occipital	<i>Région * Groupe</i>	0.585	0.559
	<i>Région * Hémisphère des fuseaux *Groupe</i>	1.850	0.163
	<i>Intra-inter * Hémisphère des fuseaux*Groupe</i>	2.506	0.087

Dans le tableau ci-dessus, les tests portant sur l'interaction Région x Groupe montrent que cet effet est significatif lorsque la région postérieure se borne aux électrodes pariétales, mais ne le reste pas dès lors que les électrodes frontales sont comparées aux électrodes centrales ou, plus clairement encore, aux électrodes occipitales. Cependant, l'examen des moyennes obtenues pour cette interaction (Tableau 3.27) indique qu'à l'opposé des groupes contrôle et MPnD, les patients MPD exhibent un plus haut degré de CPA des BF et des FS sur les électrodes centrales qu'en frontal. D'autre part, il existe une différence de moyennes de CPA en central qui sépare le groupe MPD des deux autres (différence (C) – (A) = 0.934 ± 0.377 ; $p = 0.015$ et (C) – (B) = 0.944 ± 0.379 ; $p = 0.014$ contre (B) – (A) = -0.010 ± 0.250 ; $p = 0.969$). De la même manière, le résultat de la soustraction « Pariétal moins Frontal » est négatif chez les contrôles qui ont, en moyenne,

un niveau de CPA BF / FS plus élevé en frontal qu'en pariétal. Cette différence négative entre les quantités de CPA pariétales et frontales est encore visible chez les patients MPnD, mais s'inverse chez les patients MPD.

Tableau 3.27 Moyennes \pm erreurs-types de l'effet Groupe *Région avec les tests de groupe associés pour l'ANCOVA contrastant frontal à une région postérieure à la fois (âge en covariable)

Source	Gr				
	Contrôles (A)	MPnD (B)	MPD (C)	F (2,98)	p
<i>Région * Groupes</i> Frontal (1)	1.544 \pm 0.198	1.553 \pm 0.196	1.732 \pm 0.370	0.108	0.898
Central(2)	1.513 \pm 0.177	1.503 \pm 0.176	2.447 \pm 0.332	3.469	0.035*
<i>Différence (2)-(1)</i>	-0.031 \pm 0.168	-0.050 \pm 0.167	0.715 \pm 0.315	2.497	0.088
Pariétal(3)	1.099 \pm 0.179	1.249 \pm 0.178	2.393 \pm 0.335	5.965	0.004*
<i>Différence (3)-(1)</i>	-0.445 \pm 0.194	-0.305 \pm 0.193	0.661 \pm 0.364	3.659	0.029
Occipital (4)	0.349 \pm 0.142	0.338 \pm 0.141	0.950 \pm 0.266	2.268	0.109
<i>Différence (4)-(1)</i>	-1.195 \pm 0.195	-1.216 \pm 0.194	-0.782 \pm 0.365	0.585	0.559

Pour ce qui est du troisième contraste de région, on peut voir dans le tableau 3.27 que dans les trois groupes, le degré de CPA est plus important en frontal qu'en occipital. Cet écart est bien plus marqué pour les groupes contrôle et MPnD que pour les patients MP devenus déments. Cela tient principalement au fait que c'est chez ces derniers qu'on trouve le plus haut degré de CPA en occipital. En revanche, la différence n'est pas suffisamment importante pour que l'effet global du groupe soit déclaré significatif.

Quant à la triple interaction entre le Groupe, la Région et l'Hémisphère des FS qu'on distinguait au tableau 3.22, l'effet demeure significatif seulement quand on circonscrit la région postérieure à la région pariétale ($F [2, 98] = 3.299$; $p = 0.041$ contre $p \geq 0.163$ pour la comparaison des régions frontales aux régions centrales ou occipitales).

En somme, les analyses de covariance (avec l'âge) ne font pas ressortir de différence significative entre les trois groupes du point de vue des moyennes de CPA des BF et des

FS en frontal. C'est au niveau des régions postérieures que les résultats des patients MP qui ont ultérieurement développé une démence sont supérieurs à ceux des autres patients et des sujets contrôles.

On a repris la même analyse de variance (avec les trois groupes puis avec seulement les patients, encore avec l'âge en covariable) en excluant les électrodes frontales. Celle-ci inclue un facteur Région postérieure à trois niveaux (central, pariétal et occipital) en plus des facteurs Intra-Inter et Hémisphère des fuseaux. Dans cette analyse portant sur les trois groupes, l'effet global du Groupe sur les moyennes de CPA toutes électrodes confondues s'avère significatif ($F [2, 98] = 5.446; p = 0.006$), sans qu'aucune interaction significative ne ressorte entre le Groupe et les facteurs Région, Intra-Inter et Hémisphère des fuseaux ($p \geq .175$). Des tests *pos hoc* avec une correction de Bonferroni, il résulte que la moyenne de CPA du groupe MPD (1.930 ± 0.261) est significativement plus élevée que celles des groupes contrôle (0.987 ± 0.139) ($p = 0.006$) et MPnD (1.030 ± 0.139) ($p = 0.010$).

Dans la même analyse limitée aux deux groupes de patients, on retrouve cet effet global du groupe avec l'âge en covariable ($F [1,55] = 9.418; p = 0.003$). On y note aussi la présence d'une interaction quadruple entre le groupe et les trois facteurs intra-sujets, Intra-Inter, Région postérieure et Hémisphère ($F [2,110] = 3.095; p = 0.050$). Cette quadruple interaction disparaît dans une ANCOVA avec l'âge, le score H&Y et la L-dopa en covariables ($F [2,106] = 2.062; p = 0.133$). L'effet du groupe sur les moyennes globales de CPA, quant à lui se confirme ($F [1,53] = 8.262; p = 0.006$), mais avec, cette fois, une interaction significative Groupe x Région ($F [2, 106] = 3.471; p = 0.042$). L'analyse de cette dernière interaction semble indiquer que la région occipitale contribue peu à l'effet du groupe observé ($F [1,53] = 2.087; p = 0.154$ contre $F [1,53] = 6.810; p = 0.012$ en central et $F [1,53] = 9.997; p = 0.003$ en pariétal). Néanmoins, il faut tenir compte d'un petit bémol qui incite à la prudence : on observe une tendance chez les sujets du groupe MPD à avoir un plus haut niveau de CPA en occipital tandis que le groupe MPnD n'apparaît pas très différent des contrôles.

Prenant note que les variables représentant la région postérieure, décomposée partiellement ci-haut, contenaient non seulement des paires « source-destination » qu'on

peut dire horizontales (e.g. central avec central et pariétal avec pariétal) mais aussi des paires dites verticales (e.g. central avec pariétal) qui faisaient toutes deux partie de la grande région postérieure), nous avons repris ces paires manquantes dans une analyse qui impliquait trois types de paires (central/pariétal, central/occipital et pariétal/occipital), en plus d'un facteur Direction (e.g. pariétal/occipital versus occipital/pariétal), du facteur Intra-Inter et du facteur Hémisphère des fuseaux et, bien sûr du groupe (à 3 niveaux). Cette analyse montre que l'effet de groupe sur la moyenne générale n'est pas exclusif aux paires horizontales ($F(2, 98) = 6.743$; $p = 0.002$, moyennes : 0.834 ± 0.135 pour le groupe contrôle, 1.009 ± 0.134 pour le groupe MPnD et 1.880 ± 0.252 pour le groupe MPD). Des 15 interactions impliquant le Groupe, une seule donne $p < .05$ (l'interaction Intra-Inter * Paire * Groupe, $F(4,196) = 2.805$, $p = 0.028$). L'examen des moyennes laisse fortement penser qu'il s'agit ici d'un faux positif. Cette analyse n'est pas reprise avec les seuls groupes de patients.

CHAPITRE IV

DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Synthèse des principaux résultats

Le déclin cognitif et les perturbations du sommeil sont des signes non-moteurs habituels de l'évolution de la MP. Latreille et al. (2015) ont montré, lors de précédents travaux, que l'analyse quantifiée des ondes lentes et des fuseaux de sommeil permettait de distinguer, d'une part, des sujets atteints de la MPnD d'un groupe de sujets sains, et, d'autre part, des sujets MPnD devenus MPD.

L'objectif de cette thèse était d'explorer la relation entre l'enveloppe des FS et des ondes lentes simultanées pour voir si cela différenciait également ces trois groupes. Les résultats ont montré que le CPA peut permettre cette différenciation encore mieux que dans les analyses plus classiques appliquées antérieurement à ces données, particulièrement entre les personnes atteintes de la MPnD qui sont passées au statut de MPD et les deux autres groupes.

Les résultats issus de nos analyses sur le CPA entre des basses fréquences et des FS de l'EEG d'une nuit de sommeil indiquent que l'activité électrique cérébrale au cours du sommeil lent est différente chez les personnes qui sont passées du statut de MPnD à celui de MPD.

Nos analyses exploratoires de 10 regroupements de sous-bandes d'activités BF/FS nous ont d'abord permis de sélectionner deux paires de fréquences appelées respectivement P2 et P9 capables de distinguer les groupes en apportant des informations distinctes. Ces paramètres se sont avérés très utiles pour décrire de manière plus précise les

caractéristiques du couplage qui différencient les patients du groupe MPD de ceux du groupe MPnD et des sujets sains.

L'examen de la figure 3.1 nous indique deux sources de différences entre les deux groupes de patients. Certains patients devenus déments n'ont des valeurs anormales que sur l'une ou sur l'autre de ces dimensions. Ceci pourrait nous suggérer l'existence chez ces patients du groupe MPD de deux formes de dysfonctionnement cérébral qui se manifestent respectivement dans P2 et P9. Dans le cas de P9, l'augmentation du CPA au niveau des régions postérieures que nous décrivons chez les patients du groupe MPD rejoint l'accroissement du couplage entre bandes de fréquences différentes déjà signalé chez des personnes avec une MPnD (Shimamoto, S. A. et al, 2013; De Hemptinne, C., et al. 2013; Yang, A. I., et al., 2014). L'examen des relations entre ces basses fréquences et ces FS au niveau des électrodes nous montre que les différences de groupes sur P2 concernent les relations fronto-occipitales. Celles sur P9 s'expriment surtout par un degré global de CPA significativement plus élevé, une augmentation qui concerne l'activité électrique des régions postérieures du cerveau. Par ailleurs, P2 implique les basses fréquences des FS (11-13Hz) tandis que P9 implique les hautes fréquences des FS (13-15Hz)

4.2 Nuances dans l'interprétation des résultats

Est-ce que les modifications observées sur P2 et P9 sont un reflet direct des dérèglements cérébraux liés à l'avancée de la MP? Les manifestations électrophysiologiques de CPA observées ne reflètent pas nécessairement la détérioration cérébrale sous-jacente. Ces changements de couplage pourraient être interprétés comme un phénomène de compensation si nous considérons que les patients MP restés non déments se différencient des contrôles avec des valeurs de CPA intra- et inter-hémisphériques frontales identiques, alors que le CPA frontal intra-hémisphérique est plus élevé chez les sujets sains et chez les patients qui sont devenus MPD. Cependant, les autres résultats

vont dans le sens d'un changement lié à la pathologie dans la mesure où ce sont les sujets du groupe MPD qui diffèrent des autres groupes.

Il est également envisageable que les différences de CPA mises en évidence soient reliées à l'impact fonctionnel des activités diurnes sur les ondes lentes et les FS. On ne peut pas exclure la possibilité que ces différences de CPA soient retrouvées chez des individus en bonne santé en lien avec leurs expériences diurnes. Les données disponibles ne nous renseignent pas sur le niveau d'activité intellectuelle que maintenait chaque patient.

Cependant, l'hypothèse la plus probable semble celle d'une altération des relations entre les différentes aires corticales et sous-corticales touchées par cette maladie complexe. Par ailleurs, les investigations précédentes de Bertrand et al., (2016) qui ont été conduites sur les mêmes sujets mais à l'éveil rapportent aussi des modifications du couplage cortico-cortical avec, d'une part, une synchronie des rythmes lents (delta) globalement plus faibles, et, d'autre part une augmentation de la synchronie des rythmes rapides (bêta et gamma) localisée dans les régions postérieures. Il existait aussi une synchronisation antéro-postérieure plus élevée dans la bande gamma (Bertrand et al., 2016). D'autres études sont requises pour chercher à exclure les hypothèses alternatives.

Est-ce qu'on peut utiliser ces paramètres du CPA entre basses fréquences et FS comme un marqueur de l'état d'avancement de la MP? La réponse n'est pas immédiate. Selon la définition la plus citée, proposée en 2001 par un groupe d'experts, le *Biomarkers Definitions Working Group*, un biomarqueur est «une caractéristique qui peut être mesurée de manière objective et servir d'indicateur d'un processus biologique normal, d'un processus physiopathologique ou d'une réponse à l'effet d'un traitement thérapeutique» (Katz, 2004; McGhee et al. 2013; Sharma et al., 2013; Miller & O'Callaghan, 2015). Si ces paramètres sont utilisés comme des marqueurs de la dégradation de l'état général du cerveau dans une maladie neurologique telle que la MP, ils doivent se modifier avec la progression de la neurodégénérescence au cours du temps. D'autre part, les marqueurs identifiés doivent subir un processus de validation et être utiles en pratique clinique (McGhee et al. 2013; Chen-Plotkin, 2014). En effet, gardons à

l'esprit que le but final de la plupart des études dans ce domaine est de trouver des indicateurs fiables de la progression du processus neurodégénératif qui pourraient être exploités en vue de gagner une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de cette neurodégénérescence ou de développer de nouveaux traitements capables de freiner l'aggravation de la MP menant à une démence (McGhee et al., 2013; Lin et Wu, 2015).

Les résultats de l'analyse (figure 3.1) nous montrent qu'on a au moins un cas qui a évolué vers une MPD qui ne s'écartait pas des autres patients MPnD et des sujets sains. Cette observation pourrait indiquer la présence d'une progression de la MP sans sa manifestation dans le CPA, ce qui réduit la prétention que le couplage constitue un marqueur. Ces cas restent à vérifier. Cependant, il se pourrait aussi que cette personne ait développé une démence qui ne soit pas reliée à la MP, mais on ne sait encore rien de l'évolution du CPA des FS à partir d'un état de TCL (sans MP) qui évoluera vers une démence.

Autrement, pour l'analyse du CPA entre les BF et les FS avec P2, les scores de CPA supérieur à 2.5 ne sont retrouvés que chez les patients MPD. Avec P9, les valeurs de CPA supérieures à 2 ne sont observées que dans ce groupe (MPD) également. À l'opposé, aucun d'eux ne présentait un score de CPA inférieur à 0.01 pour P2 et aucun n'avait un score inférieur à -1 sur l'autre paire de fréquences BF/FS (P9).

L'intérêt principal de cette recherche exploratoire est de constater des effets distincts de P2 et P9 en termes de répartition sur les électrodes et d'écarts de la norme de différents patients ayant évolué vers une démence. Ces résultats concordent avec de nombreuses mentions sur l'hétérogénéité des atteintes constatées au cours de la MP.

Par contre, pour déterminer la possibilité d'utiliser ces paramètres comme des marqueurs il faudrait aussi documenter l'évolution du quantificateur avec celle de la MP. Des études longitudinales seront nécessaires pour ceci. Il faudrait aussi documenter la variabilité contenue dans ces paramètres, par exemple d'une nuit à l'autre ou d'un cycle du sommeil à l'autre.

4.3 Limites de la thèse :

Outre les besoins de recherches longitudinales futures déjà mentionnés, notre utilisation du CPA au cours de cette thèse comporte certaines limites aussi bien sur le plan pratique que sur le plan théorique.

Une première limite concerne le choix des paramètres fréquentiels du CPA entre BF et FS. Le nombre de basses fréquences a été limité à cinq pour avoir suffisamment de bandes à explorer sans avoir une correction trop sévère pour le nombre de tests. Les bandes de basses fréquences allaient de 0.6 à 1.6 Hz et leur largeur a été fixée à 0.2 Hz. Ces choix se sont avérés bénéfiques. Le contre coup de ce choix c'est que celui-ci limite la possibilité de faire le lien entre nos résultats et ceux de la littérature. D'autre part, les FS n'ont pas été réexaminés. Nous avons repris les FS détectés automatiquement et nous les avons filtrés en deux bandes de fréquences. Toutefois, ceci ne semble pas constituer un facteur limitatif important dans cette étude exploratoire puisqu'on nos analyses nous ont permis de constater l'existence de différences significatives entre les groupes comparés.

Par ailleurs, l'étude s'est volontairement astreinte à regarder certains aspects du couplage entre phase (d'onde lente) et amplitude (de FS) alors qu'il existe d'autres types de relations inter-fréquences comme le couplage phase-phase ou amplitude-amplitude (Jensen et Colgin, 2007).

Il existe également un certain nombre de limites quant à la fiabilité, la réplicabilité et la généralisation des résultats.

Sur la fiabilité des résultats. On ne dispose pas de données directes pour évaluer la fiabilité test-retest des mesures de CPA mais les effets de groupes obtenus nous laissent présupposer que l'erreur de mesure n'est pas énorme. Pour cette raison, on pourrait s'attendre à ce que la corrélation test-retest soit élevée (fiabilité).

Sur la réplicabilité des résultats, le niveau de confiance accordée aux différences de CPA fronto-occipitales observées sur P2 et à l'augmentation du CPA postérieur observée sur P9 est statistiquement très élevé au niveau factoriel. On s'attend donc que cet aspect des résultats soit réplicable. Par contre, la réplicabilité des résultats concernant les différences de CPA observées avec P2 entre les contrôles et les MPnD n'est pas garantie. En effet, ce résultat a été obtenu à une étape des analyses où on cherchait à décrire les aspects du CPA qui distinguaient les groupes, et en particulier les sujets du groupe MPD, sans correction pour le nombre de tests puisqu'on ne doutait pas de l'existence de différences éloignant statistiquement les MPD des deux autres groupes autant sur P2 que sur P9.

Sur la généralisation des résultats, rien ne nous autorise à conclure que nos observations sont généralisables à d'autres populations ni, à l'inverse, à conclure qu'elles soient spécifiques à la MP. À la limite, il se pourrait que les résultats de P2 ou de P9 soient associés à un déclin cognitif dans d'autres contextes que celui de la MP. Il n'est donc pas exclu que seulement l'un ou l'autre de ces indicateurs soit spécifiquement associé à un processus neurodégénératif responsable de l'évolution du déclin cognitif dans la MP.

Avant d'envisager une implication pratique ou clinique des résultats, d'autres études seront nécessaires.

4.4 Perspectives

Des études longitudinales pourraient permettre de clarifier la possibilité d'utiliser P2 ou P9 comme marqueurs éventuels d'une dégradation de l'état du cerveau qui mène à une démence même en dehors de la MP. Des études longitudinales centrées sur la MP et qui intègrent des mesures annuelles cliniques et d'EEG permettraient de préciser la gamme de délai entre la dégradation de P2 ou P9 et l'apparition d'une démence.

4.5 Conclusion

La question posée était de savoir si l'analyse du CPA entre des ondes lentes et des FS fournirait des indications sur les modifications de l'activité cérébrale qui distinguent les sujets du groupe MPD de ceux des groupes MPnD et contrôles au-delà des observations

de Latreille et al. (2015). Cette attente a été dépassée car on a trouvé deux formes de différences de CPA caractérisant les FS des patients MPnD qui sont devenus déments, ces effets étant statistiquement plus marqués que ceux vus jusque-là.

Bibliographie

- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 289(1), 18-22.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... & Santangelo, G. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 20(10), 1255-1263.
- Agosta, F., Canu, E., Stefanova, E., Sarro, L., Tomić, A., Špica, V., ... & Filippi, M. (2014). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Human brain mapping*, 35(5), 1921-1929.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12(10), 366-375.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., ... & Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease A prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260.
- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, R. J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G., & Fried, I. (2011). Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *The Journal of Neuroscience*, 31(49), 17821-17834.
- Aru, Juhan, et al. "Untangling cross-frequency coupling in neuroscience." *Current opinion in neurobiology* 31 (2015): 51-61.
- Astori, S., Wimmer, R. D., & Lüthi, A. (2013). Manipulating sleep spindles—expanding views on sleep, memory, and disease. *Trends in neurosciences*, 36(12), 738-748.
- Babiloni, C., De Pandis, M. F., Vecchio, F., Buffo, P., Sorpresi, F., Frisoni, G. B., & Rossini, P. M. (2011). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2355-2364.

- Benz, N., Hatz, F., Bousleiman, H., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., ... & Fuhr, P. (2013). Slowing of EEG background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 314-314.
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., ... & Litvan, I. (2014). Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(4), 454-462.
- Bertrand, J. A., McIntosh, A. R., Postuma, R. B., Kovacevic, N., Latreille, V., Panisset, M., ... & Gagnon, J. F. (2016). Brain Connectivity Alterations Are Associated with the Development of Dementia in Parkinson's Disease. *Brain connectivity*, 6(3), 216-224.
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofri, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, 131(3), 690-705.
- Bosboom, J. L. W., Stoffers, D., Wolters, E. C., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2009). MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. *Journal of neural transmission*, 116(2), 193-202.
- Bousleiman, H., Zimmermann, R., Ahmed, S., Hardmeier, M., Hatz, F., Schindler, C., ... & Fuhr, P. (2014). Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment. *Annals of clinical and translational neurology*, 1(11), 884-890.
- Brichta, L., Greengard, P., & Flajolet, M. (2013). Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends in neurosciences*, 36(9), 543-554.
- Brittain, J. S., & Brown, P. (2014). Oscillations and the basal ganglia: Motor control and beyond. *NeuroImage*, 85, 637-647.
- Brittain, J. S., Watkins, K. E., Joundi, R. A., Ray, N. J., Holland, P., Green, A. L., ... & Jenkinson, N. (2012). A role for the subthalamic nucleus in response inhibition during conflict. *The Journal of Neuroscience*, 32(39), 13396-13401.
- Bronstein, J. M., Tagliati, M., Alterman, R. L., Lozano, A. M., Volkmann, J., Stefani, A., ... & Pahwa, R. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Archives of neurology*, 68(2), 165-165.

- Brunner, H., Wetter, T. C., Hogl, B., Yassouridis, A., Trenkwalder, C., & Friess, E. (2002). Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: Effects of dopaminergic treatment. *Movement disorders*, 17(5), 928-933.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1-38.
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(4), 791-800.
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *science*, 304(5679), 1926-1929.
- Buzsáki, G., & Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 14, 345-367.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *NATURE REVIEWS| NEUROSCIENCE*, 13, 407.
- Caballol, N., Martí, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders*, 22(S17), S358-S366.
- Canolty, R. T., & Knight, R. T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in cognitive sciences*, 14(11), 506-515.
- Caviness, J. N. (2014). Pathophysiology of Parkinson's disease behavior—a view from the network. *Parkinsonism & related disorders*, 20, S39-S43.
- Caviness, J. N., Hentz, J. G., Evidente, V. G., Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Mahant, P., ... & Adler, C. H. (2007). Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 13(6), 348-354.
- Caviness, J. N., Lue, L., Adler, C. H., & Walker, D. G. (2011). Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies. *CNS neuroscience & therapeutics*, 17(1), 32-44.
- Chen-Plotkin, A. S. (2014). Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Neuron*, 84(3), 594-607.

- Christensen, J. A., Kempfner, J., Zoetmulder, M., Leonthin, H. L., Arvastson, L., Christensen, S. R., ... & Jennum, P. (2014). Decreased sleep spindle density in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 125(3), 512-519.
- Christensen, J. A., Nikolic, M., Warby, S. C., Koch, H., Zoetmulder, M., Frandsen, R., ... & Jennum, P. J. (2015). Sleep spindle alterations in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in human neuroscience*, 9.
- Christopher, L., & Strafella, A. P. (2013). Neuroimaging of brain changes associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neuropsychology*, 7(2), 225-240.
- Cole, S. R., Peterson, E. J., van der Meij, R., de Hemptinne, C., Starr, P. A., & Voytek, B. (2016). Nonsinusoidal oscillations underlie pathological phase-amplitude coupling in the motor cortex in Parkinson's disease. *bioRxiv*, 049304.
- Combs, H. L., Folley, B. S., Berry, D. T., Segerstrom, S. C., Han, D. Y., Anderson-Mooney, A. J., ... & van Horne, C. (2015). Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology review*, 25(4), 439-454.
- Compta, Y., Parkkinen, L., Kempster, P., Selikhova, M., Lashley, T., Holton, J. L., ... & Revesz, T. (2013). The significance of α -synuclein, amyloid- β and tau pathologies in Parkinson's disease progression and related dementia. *Neurodegenerative Diseases*, 13(2-3), 154-156.
- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Vandrovcova, J., Holton, J. L., Collins, C., ... & Lees, A. J. (2011). Lewy-and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?. *Brain*, 134(5), 1493-1505.
- Compta, Y., Pereira, J. B., Ríos, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Junqué, C., Bargalló, N., ... & Martí, M. J. (2013). Combined dementia-risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism & related disorders*, 19(8), 717-724.
- Cromarty, R. A., Elder, G. J., Graziadio, S., Baker, M., Bonanni, L., Onofrj, M., ... & Taylor, J. P. (2016). Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 349-359.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical neurophysiology*, 113(10), 1615-1622.

- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D (28K) immunohistochemistry. *Brain: a journal of neurology*, 122, 1421-1436.
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain. *Brain*, 122(8), 1437-1448.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep medicine reviews*, 7(5), 423-440.
- De Hemptinne, C., Ryapolova-Webb, E. S., Air, E. L., Garcia, P. A., Miller, K. J., Ojemann, J. G., ... & Starr, P. A. (2013). Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(12), 4780-4785.
- de Hemptinne, C., Swann, N. C., Ostrem, J. L., Ryapolova-Webb, E. S., San Luciano, M., Galifianakis, N. B., & Starr, P. A. (2015). Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, 18(5), 779-786.
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
- de Rijk, M. D., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., ... & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(1), 10-15.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*, 13(7), 281-285.
- Dickson, D. W., Fujishiro, H., Orr, C., DelleDonne, A., Josephs, K. A., Frigerio, R., ... & Ahlskog, J. E. (2009). Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15, S1-S5.
- Diederich, N. J., & McIntyre, D. J. (2012). Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *Journal of the neurological sciences*, 314(1), 12-19.
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384-386.

- Dubbelink, K. T. O., Hillebrand, A., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2014). Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain*, 137(1), 197-207.
- Dubbelink, K. T. O., Hillebrand, A., Twisk, J. W., Deijen, J. B., Stoffers, D., Schmand, B. A., ... & Berendse, H. W. (2014). Predicting dementia in Parkinson disease by combining neurophysiologic and cognitive markers. *Neurology*, 82(3), 263-270.
- Dubbelink, K. T. O., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2013). Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. *Neurobiology of aging*, 34(2), 408-418.
- Dubbelink, K. T. O., Stoffers, D., Deijen, J. B., Twisk, J. W., Stam, C. J., Hillebrand, A., & Berendse, H. W. (2013). Resting-state functional connectivity as a marker of disease progression in Parkinson's disease: A longitudinal MEG study. *NeuroImage: Clinical*, 2, 612-619.
- Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Barker, R. A., ... & O'Brien, J. T. (2016). Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?. *Movement Disorders*, 31(1), 103-110.
- Ellis, T. D., Cavanaugh, J. T., Earhart, G. M., Ford, M. P., Foreman, K. B., Thackeray, A., ... & Dibble, L. E. (2016). Identifying clinical measures that most accurately reflect the progression of disability in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*.
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Goldman, J. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.
- Fahn, S., Elton, R., & UPDRS Development Committee. (1987). In. Fahn S., Marsden CD, Calne DB, Goldstein M. *Recent Developments in Parkinson's disease*, 2, 153-164.
- Foltynie, T., Brayne, C., & Barker, R. A. (2002). The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 249(2), 138-145.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M. A. S., Letro, G. H., & Bossoni, A. S. (2009). Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(3), 168-172.
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., Carvas, P. N., & Machado, E. C. (2013). Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clinical Neurophysiology*, 124(10), 1970-1974.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(1), 5-14.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., & Lyonnais-Lafond, G. (2015). Cognition and the Sleep–Wake Cycle in Parkinson's Disease. In *Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease* (pp. 183-194). Springer Vienna.
- Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Bédard, M. A., Petit, D., Carrier, J., Rompré, S., ... & Montplaisir, J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology*, 62(3), 401-406.
- Gagnon, J. F., Postuma, R. B., Mazza, S., Doyon, J., & Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, 5(5), 424-432.
- Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Bédard, M. A., Petit, D., Carrier, J., Rompré, S., ... & Montplaisir, J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology*, 62(3), 401-406.
- Gagnon, J. F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 66(1), 39-47.
- Gattellaro, G., Minati, L., Grisoli, M., Mariani, C., Carella, F., Osio, M., ... & Bruzzone, M. G. (2009). White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 30(6), 1222-1226.
- Gerlach, M., Maetzler, W., Broich, K., Hampel, H., Rems, L., Reum, T., ... & Berg, D. (2012). Biomarker candidates of neurodegeneration in Parkinson's disease for the evaluation of disease-modifying therapeutics. *J Neural Transm*, 119, 39-52.
- Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *BRAIN*, 138, 1454-1476.

- Guazzelli, M., et al. "Sleep spindles in normal elderly: comparison with young adult patterns and relation to nocturnal awakening, cognitive function and brain atrophy." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 63.6 (1986): 526-539.
- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(5), 634-650.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in neurosciences*, 30(7), 357-364.
- Hattori, T., Orimo, S., Aoki, S., Ito, K., Abe, O., Amano, A., ... & Mizusawa, H. (2012). Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 33(3), 727-739.
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844.
- Jenner, P., Morris, H. R., Robbins, T. W., Goedert, M., Hardy, J., Ben-Shlomo, Y., ... & Brooks, D. (2013). Parkinson's disease—the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's disease*, 3(1), 1-11.
- Hindle, J. V. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and ageing*, 39(2), 156-161.
- Hindle, J. V., Hurt, C. S., Burn, D. J., Brown, R. G., Samuel, M., Wilson, K. C., & Clare, L. (2016). The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease—a longitudinal cohort study. *International journal of geriatric psychiatry*, 31(1), 13-23.
- Hirschmann, J., Özkurt, T. E., Butz, M., Homburger, M., Elben, S., Hartmann, C. J., ... & Schnitzler, A. (2011). Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage*, 55(3), 1159-1168.
- Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*, 68(5), 326-337.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-427.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*, 65-70.

- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 70(16 Part 2), 1470-1477.
- Hwang, K. S., Beyer, M. K., Green, A. E., Chung, C., Thompson, P. M., Janvin, C., ... & Apostolova, L. G. (2013). Mapping cortical atrophy in Parkinson's disease patients with dementia. *Journal of Parkinson's disease*, 3(1), 69.
- Irwin, D. J., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of [alpha]-synuclein, tau and amyloid-[beta] pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 626-636.
- Irwin, D. J., White, M. T., Toledo, J. B., Xie, S. X., Robinson, J. L., Van Deerlin, V., ... & Hurtig, H. I. (2012). Neuropathologic substrates of Parkinson's disease dementia. *Annals of neurology*, 72(4), 587.
- Jankovic, Joseph. "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79.4 (2008): 368-376.
- Javor-Duray, B. N., Vinck, M., van der Roest, M., Mulder, A. B., Stam, C. J., Berendse, H. W., & Voorn, P. (2015). Early-onset cortico-cortical synchronization in the hemiparkinsonian rat model. *Journal of neurophysiology*, 113(3), 925-936.
- Jellinger, K. A. (2012). Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Movement Disorders*, 27(1), 8-30.
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2013). Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(1), 29.
- Jenner, P., Morris, H. R., Robbins, T. W., Goedert, M., Hardy, J., Ben-Shlomo, Y., ... & Brooks, D. (2013). Parkinson's disease—the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's disease*, 3(1), 1-11.
- Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in cognitive sciences*, 11(7), 267-269.
- Jeong, D. H., Kim, Y. D., Song, I. U., Chung, Y. A., & Jeong, J. (2015). Wavelet Energy and Wavelet Coherence as EEG Biomarkers for the Diagnosis of Parkinson's Disease-Related Dementia and Alzheimer's Disease. *Entropy*, 18(1), 8.
- Kamei, S., & Morita, A. (2013). Quantitative Electroencephalogram Analysis in Parkinson's Disease. *Neuroscience and Biomedical Engineering*, 1(2), 83-91.
- Katz, R. (2004). Biomarkers and surrogate markers: an FDA perspective. *NeuroRx*, 1(2), 189-195.

- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213.
- Kendi, A. K., Lehericy, S., Luciana, M., Ugurbil, K., & Tuite, P. (2008). Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *American Journal of Neuroradiology*, 29(3), 501-505.
- Kim, E. J., Baek, J. H., Shin, D. J., Park, H. M., Lee, Y. B., Park, K. H., ... & Sung, Y. H. (2014). Correlation of sleep disturbance and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Journal of movement disorders*, 7(1), 13-18.
- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G. H., Sabbagh, M. N., ... & Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, 77(2), 118-124.
- Lafortune, M., Gagnon, J. F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., ... & Carrier, J. (2014). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of sleep research*, 23(2), 159-167.
- Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369-377.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(15), 1044-1053.
- Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Panisset, M., ... & Gagnon, J. F. (2015). Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of aging*, 36(2), 1083-1090.
- Latreille, V., Carrier, J., Gaudet-Fex, B., Rodrigues-Brazète, J., Panisset, M., Chouinard, S., ... & Gagnon, J. F. (2016). Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease. *Brain*, aww018.
- Leroi, I., McDonald, K., Pantula, H., & Harbisetar, V. (2012). Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 0891988712464823.
- Lim, M. M., & Szymusiak, R. (2015). Neurobiology of Arousal and Sleep: Updates and Insights Into Neurological Disorders. *Current Sleep Medicine Reports*, 1(2), 91-100.
- Lin, C. H., & Wu, R. M. (2015). Biomarkers of cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(5), 431-443.

- López-Azcárate, J., Tainta, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Valencia, M., González, R., Guridi, J., ... & Alegre, M. (2010). Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience*, 30(19), 6667-6677.
- Lüthi, A. (2013). Sleep spindles where they come from, what they do. *The Neuroscientist*, 1073858413500854.
- Lyoo, C. H., Jeong, Y., Ryu, Y. H., Rinne, J. O., & Lee, M. S. (2010). Cerebral glucose metabolism of Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *European neurology*, 64(2), 65-73.
- Mak, E., Su, L., Williams, G. B., & O'Brien, J. T. (2015). Neuroimaging correlates of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 21(8), 862-870.
- Mak, E., Su, L., Williams, G. B., Firbank, M. J., Lawson, R. A., Yarnall, A. J., ... & O'Brien, J. T. (2015). Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, 138(10), 2974-2986.
- Mallet, N., Ballion, B., Le Moine, C., & Gonon, F. (2006). Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *The Journal of neuroscience*, 26(14), 3875-3884.
- Margis, R., Schönwald, S. V., Carvalho, D. Z., Gerhardt, G. J., & Rieder, C. R. (2015). NREM sleep alpha and sigma activity in Parkinson's disease: Evidence for conflicting electrophysiological activity?. *Clinical Neurophysiology*, 126(5), 951-958.
- Marras, C., & Oakes, D. (2012). Piecing together the puzzle of progression and mortality in Parkinson's disease. *British journal of clinical pharmacology*, 74(2), 264-266.
- Marsh, L., & Aarsland, D. (2005). Dementia secondary to Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *Psychiatric Issues in Parkinson's Disease—A Practical Guide*. London, England: Taylor & Francis, 97-117.
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., ... & Carrier, J. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of aging*, 34(2), 468-476.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3), 399-406.

- McGhee, D. J., Royle, P. L., Thompson, P. A., Wright, D. E., Zajicek, J. P., & Counsell, C. E. (2013). A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease. *BMC neurology*, 13(1), 1.
- Mesulam, M. M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press.
- Miller, D. B., & O'Callaghan, J. P. (2015). Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*, 64(3), S40-S46.
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA neurology*, 70(2), 163-171.
- Miyasaki, J. M., Shannon, K., Voon, V., Ravina, B., Kleiner-Fisman, G., Anderson, K., ... & Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 996-1002.
- Moazami-Goudarzi, M., Sarnthein, J., Michels, L., Moukhtieva, R., & Jeanmonod, D. (2008). Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *Neuroimage*, 41(3), 985-997.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- Nambu, A., Tachibana, Y., & Chiken, S. (2015). Cause of parkinsonian symptoms: firing rate, firing pattern or dynamic activity changes?. *Basal Ganglia*, 5(1), 1-6.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Neufeld, M. Y., Blumen, S., Aitkin, I., Parmet, Y., & Korczyn, A. D. (1994). EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(1), 23-28.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Goetz, C. G., Marin, C., Kordower, J. H., Rodriguez, M., ... & Halliday, G. (2010). Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature medicine*, 16(6), 653-661.

- Okuma, Y., & Mizuno, Y. (2015). Electrophysiological and other auxiliary investigations in patients with Parkinson's disease dementia. *Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease*, 153. Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1529-1538.
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1529-1538.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of clinical neurophysiology*, 23(3), 186-189.
- Oswal, A., Brown, P., & Litvak, V. (2013). Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, 26(6), 662-670.
- Oswal, A., Litvak, V., Brücke, C., Huebl, J., Schneider, G. H., Kühn, A. A., & Brown, P. (2013). Cognitive Factors Modulate Activity within the Human Subthalamic Nucleus during Voluntary Movement in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 33(40), 15815-15826.
- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2012). Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 46(3), 590-596.
- Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., ... & Gómez-Ansón, B. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PloS one*, 8(1), e54980.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B., & Alves, G. (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA neurology*, 70(5), 580-586.
- Penny, W. D., Duzel, E., Miller, K. J., & Ojemann, J. G. (2008). Testing for nested oscillation. *Journal of neuroscience methods*, 174(1), 50-61.
- Petit, D., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *Journal of psychosomatic research*, 56(5), 487-496.
- Petrova, M., Mehrabian-Spasova, S., Aarsland, D., Raycheva, M., & Traykov, L. (2015). Clinical and neuropsychological differences between mild Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 5(2), 212-220.

- Piantoni, G., Poil, S. S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 33(1), 227-233.
- Pollok, B., Krause, V., Martsch, W., Wach, C., Schnitzler, A., & Südmeyer, M. (2012). Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *The Journal of physiology*, 590(13), 3203-3212.
- Ponsen, M. M., Stam, C. J., Bosboom, J. L. W., Berendse, H. W., & Hillebrand, A. (2013). A three dimensional anatomical view of oscillatory resting-state activity and functional connectivity in Parkinson's disease related dementia: an MEG study using atlas-based beamforming. *Neuroimage: Clinical*, 2, 95-102.
- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D. J., Hawkes, C. H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(5), 617-626.
- Pringsheim, Tamara, et al. "The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis." *Movement Disorders* 29.13 (2014): 1583-1590.
- Pushpanathan, M. E., Loftus, A. M., Thomas, M. G., Gasson, N., & Bucks, R. S. (2016). The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 26, 21-32.
- Rae, C. L., Correia, M. M., Altna, E., Hughes, L. E., Barker, R. A., & Rowe, J. B. (2012). White matter pathology in Parkinson's disease: the effect of imaging protocol differences and relevance to executive function. *Neuroimage*, 62(3), 1675-1684.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.
- Reeve, A., Simcox, E., & Turnbull, D. (2014). Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor?. *Ageing research reviews*, 14, 19-30.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., ... & Phillips, C. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32), 13164-13169.

- Schapira, A. H. (2013). Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Current opinion in neurology*, 26(4), 395.
- Schimmel, H. (1967). The (\pm) reference: accuracy of estimated mean components in average response studies. *Science*, 157(3784), 92-94. Schimmel, H. (1967). The (\pm) reference: accuracy of estimated mean components in average response studies. *Science*, 157(3784), 92-94.
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Is cognitive aging associated with levels of REM sleep or slow wave sleep?. *Sleep*, 38(3), 335-336.
- Sharma, S., Moon, C. S., Khogali, A., Haidous, A., Chabenne, A., Ojo, C., ... & Ebadi, M. (2013). Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). *Neurochemistry international*, 63(3), 201-229.
- Shi, M., Huber, B. R., & Zhang, J. (2010). Biomarkers for cognitive impairment in Parkinson disease. *Brain Pathology*, 20(3), 660-671.
- Shimamoto, S. A., Ryapolova-Webb, E. S., Ostrem, J. L., Galifianakis, N. B., Miller, K. J., & Starr, P. A. (2013). Subthalamic nucleus neurons are synchronized to primary motor cortex local field potentials in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 33(17), 7220-7233.
- Shulman, J. M., De Jager, P. L., & Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 193-222.
- Silberstein, P., Pogosyan, A., Kühn, A. A., Hotton, G., Tisch, S., Kupsch, A., ... & Brown, P. (2005). Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*, 128(6), 1277-1291.
- Smith, Y., Wichmann, T., Factor, S. A., & DeLong, M. R. (2012). Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 213-246.
- Stam, C. J., & Van Dijk, B. W. (2002). Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 163(3), 236-251.
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human brain mapping*, 28(11), 1178-1193.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087-1106.

- Stoffers, D., Bosboom, J. L. W., Deijen, J. B., Wolters, E. C., Stam, C. J., & Berendse, H. W. (2008). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage*, 41(2), 212-222.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11(8), 697-707.
- Swann, N. C., de Hemptinne, C., Aron, A. R., Ostrem, J. L., Knight, R. T., & Starr, P. A. (2015). Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography. *Annals of neurology*.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52(1), 155-168.
- Urakami, Y., Ioannides, A. A., & Kostopoulos, G. K. (2012). *Sleep Spindles-As a Biomarker of Brain Function and Plasticity*. INTECH Open Access Publisher.
- van Wijk, B. C. M., Jha, A., Penny, W., & Litvak, V. (2015). Parametric estimation of cross-frequency coupling. *Journal of neuroscience methods*, 243, 94-102.
- Videnovic, A., & Golombek, D. (2013). Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 243, 45-56.
- Voon, V., Kube, C., Krack, P., Houeto, J. L., & Tröster, A. I. (2006). Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Movement Disorders*, 21(S14), S305-S327.
- Weinberger, M., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., Hodaie, M., & Dostrovsky, J. O. (2009). Increased gamma oscillatory activity in the subthalamic nucleus during tremor in Parkinson's disease patients. *Journal of neurophysiology*, 101(2), 789-802.
- Weiner, Oren M., and Thien Thanh Dang-Vu. "Spindle Oscillations in Sleep Disorders: A Systematic Review." *Neural plasticity* 2016 (2016).
- Wichmann, T., DeLong, M. R., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2011). Milestones in Research on the Pathophysiology of Parkinson's Disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 26(6), 1032.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132, 2958-2969.

- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798.
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(11), 1258-1264.
- Wilson, C. J. (2014). Oscillators and Oscillations in the Basal Ganglia. The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry.
- Yang, A. I., Vanegas, N., Lungu, C., & Zaghloul, K. A. (2014). Beta-coupled high-frequency activity and beta-locked neuronal spiking in the subthalamic nucleus of Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 34(38), 12816-12827.
- Zarei, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Compta, Y., Hough, M., Junque, C., Bargallo, N., ... & Martí, M. J. (2013). Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease.
- Zhang, K., Yu, C., Zhang, Y., Wu, X., Zhu, C., Chan, P., & Li, K. (2011). Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *European journal of radiology*, 77(2), 269-273.
- Zheng, Z., Shemmassian, S., Wijekoon, C., Kim, W., Bookheimer, S. Y., & Pouratian, N. (2014). DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 35(4), 1325-1333.

APPENDICE A

A.1 Tableaux des autres données analysées

A.1.1 Annexe I: données socio-démographiques et cliniques

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants lors de l'inclusion sont résumées dans le tableau A1. Les trois groupes avaient un niveau d'étude comparable. Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge moyen du groupe contrôle (64.8 ± 10.9) et celui du groupe MPD (69.8 ± 8.5). En revanche, ces derniers étaient en moyenne plus âgés que ceux du groupe MPnD (63.2 ± 8.4).

Tableau A.1 Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

	gr			p
	Contrôles n = 44	MPnD n = 45	MPD n = 13	
	(A)	(B)	(C)	
Sexe, % hommes ^a	68.2	64,4	61,5	0.88
Age, années	64.8 ± 10.9	63.2 ± 8.4	69.8 ± 8.5	0.017; C > B
Scolarité, années	14.3 ± 3.7 a	14.2 ± 4.2	14.2 ± 3.3	0.99
Durée suivi, années	—	4 ± 2	5 ± 2	0.12
Durée maladie T1, années ^b	—	3.9 ± 3.0	6.5 ± 4.8	0.89
H&Y T1	—	2.2 ± 0.9	2.9 ± 0.9	0.006
UPDRS-III T1	—	22.7 ± 10.2	23.1 ± 14.0	0.89
Équivalent L-Dopa T1 (mg/jour)	—	421.8 ± 333.9	728.5 ± 212.5	0.003
Mild cognitive impairment ^b , n (%)	—	18 (40%)	11 (84.6%)	0.006
BDI T1	—	9.7 ± 6.0	14.2 ± 10.7	0.66
BAI T1 ^b	—	9.6 ± 6.4	15.5 ± 12.9	0.15
Epworth T1	—	8.7 ± 4.7	10.4 ± 5.6	0.30
ISI T1	—	11.0 ± 7.4	10.4 ± 6.4	0.82

^a Kruskal-Wallis ANOVA

^b U Mann-Whitney test

Le tableau A.2 présente les statistiques descriptives des mesures cognitives disponibles. Les analyses statistiques ont été menées à partir de scores-z composites calculés selon la procédure décrite dans Latreille et al. (2015). Ces cotes z ont été calculées pour

l'ensemble des sujets de l'étude de ces chercheurs alors que les analyses rapportées ici sont basées sur les données des sujets dont les EEG étaient utilisables. C'est la raison pour laquelle la moyenne pondérée des trois groupes n'est pas nécessairement nulle. Par ailleurs, si les scores-z moyens que nous observons dans le domaine des fonctions exécutives se rapprochent de ceux rapportés dans l'article, nos analyses souffrent d'un problème de données manquantes dans le groupe MPD (10 observations manquantes) ainsi que dans le groupe contrôle (22 données manquantes sur 44).

Tableau A.2 moyennes estimées \pm erreurs-types des performances neuropsychologiques à l'inclusion (scores z)

	Gr			<i>p</i>
	Contrôles	MPnD	MPD	
	n = 44	n = 45	n = 13	
	(A)	(B)	(C)	
Attention^a	0.21 \pm 0.12	-0.31 \pm 0.11	-1.33 \pm 0.21	0.000 (2.7743^E-8)
	(n=34)	(n=44)	(n=12)	
Fonctions Exécutives ^b	-0.24 \pm 0.11	-0.47 \pm 0.11	-2.11 \pm 2.24	0.62
	(n=22)	(n=37)	(n=3)	
Mémoire Épisodique ^a	0.42 \pm 0.15	0.02 \pm 0.14	-0.29 \pm .28	0.04
	(n=39)	(n=44)	(n=11)	
visuospatial	0.41 \pm 0.14	0.04 \pm 0.13	-1.12 \pm 0.26	0.000009
	(n=40)	(n=44)	(n=12)	
Langage ^c	Aucune donnée	0.06 \pm 0.24	-0.12 \pm 0.83	0.95
		(n=32)	(n=3)	

a. ANCOVA (âge = 64.48).

^b Kruskal-Wallis ANOVA

c. pas de données sur le langage pour le groupe contrôle

Les résultats des analyses univariées de la covariance³³ permettent d'obtenir des effets du facteur inter-sujets analogues à ceux de Latreille et al., (2015) en ce qui concerne

³³ ANCOVA avec l'âge en covariable

l'attention ($F[2, 86] = 21.45; p < 0.001$) et les capacités visuo-spatiales ($F[2, 92] = 13.27; p < 0.001$). On note à nouveau que la moyenne du groupe MPD était significativement inférieure à celles des deux autres groupes. Par ailleurs, la performance moyenne du groupe MPnD aux épreuves d'attention était significativement plus faible que celle du groupe contrôle.

Des résultats différents sont observés pour les scores composites relatifs aux fonctions exécutives et à la mémoire épisodique. Pour la mémoire épisodique, l'ANCOVA indique qu'il existait des différences d'ensemble entre les groupes ($F [2, 90] = 3.341; p < 0.05$). Les tests de comparaisons post hoc avec une correction de Bonferroni ne sont pas significatifs, mais on voit que les performances du groupe MPD sont inférieures à celles du groupe contrôle. Des tests de t de Student pour échantillons indépendants semblent montrer que la différence entre ces deux groupes est significative au niveau 0.05 ($t (48) = 2.14; p < 0.05$). D'autre part, le test de Kruskal-Wallis centré sur les fonctions exécutives n'a pas permis d'identifier un effet significatif du facteur inter-sujets. Cependant, cet effet était significatif avec plus de participants dans l'étude de Latreille et al. (2015). On ne peut rien conclure pour cette analyse car le groupe MPD était composé de 3 sujets en raison de plusieurs données manquantes au test de Stroop. En comparant les scores- z obtenus aux trois autres épreuves utilisées pour évaluer les fonctions exécutives, nous retrouvons les effets généraux notés pour deux tests: la fluence verbale sémantique ($F [2, 82] = 10.482; p < 0.0001$) et le TMTB ($H [2] = 15.636; p < 0.001$). Pour ces deux épreuves, les deux groupes de sujets MP ont des performances globales inférieures à celles des témoins. La fluence verbale sémantique est plus altérée dans le groupe MPD (ANCOVA). Concernant la fluence verbale phonémique, seules les performances moyennes des sujets MPD sont inférieures à celles des témoins ($p < 0.05$).

Tableau A.3 moyennes estimées \pm erreurs-types des scores-z mesurés aux tests de fluence verbale et de la partie B du Trail Making Test (TMT-B)

	Gr			<i>p</i>
	Contrôles n = 44	MPnD n = 45	MPD n = 13	
	(A)	(B)	(C)	
Fluence Verbale sémantique^a	-0.38 \pm 0.16 (n=29)	-0.93 \pm 0.13 (n=44)	-1.58 \pm 0.22 (n=13)	0.000088 ; A > B ; A > C ; B > C
Fluence verbale phonémique	-0.10 \pm 0.19 (n=25)	-0.30 \pm 0.15 (n=45)	-0.92 \pm 0.26 (n=13)	0.40 ; A > C
Trail B Temps^b	-0.27 \pm 0.20 (n=40)	-1.66 \pm 2.58 (n=44)	-6.25 \pm 2.31 (n=12)	0.000402 ; A > B ; A > C^c

a. ANCOVA (âge).

^b Kruskal-Wallis ANOVA

^c U Mann-Whitney test

APPENDICE B

MOYENNES DE COUPLAGE PHASE-AMPLITUDE POUR P2 ET P9

B.1 P2 : Tableaux supplémentaires

Tableau B.1 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P2 pour le groupe contrôle

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	3.34 ± 0.284	2.84 ± 0.295	2.58 ± 0.276	2.16 ± 0.258	1.55 ± 0.276	1.52 ± 0.258	1.41 ± 0.217	1.23 ± 0.210
bF4	2.91 ± 0.295	3.26 ± 0.299	2.08 ± 0.239	2.37 ± 0.324	1.62 ± 0.267	2.06 ± 0.225	0.97 ± 0.241	1.24 ± 0.233
bC3	2.64 ± 0.264	2.13 ± 0.256	1.83 ± 0.254	1.46 ± 0.254	1.23 ± 0.266	1.02 ± 0.221	0.87 ± 0.174	0.68 ± 0.163
bC4	2.31 ± 0.264	2.61 ± 0.269	1.76 ± 0.239	1.89 ± 0.284	1.22 ± 0.245	1.31 ± 0.240	0.75 ± 0.210	0.93 ± 0.217
bP3	1.91 ± 0.226	1.55 ± 0.235	1.09 ± 0.210	1.23 ± 0.213	1.14 ± 0.227	0.96 ± 0.231	0.70 ± 0.168	0.77 ± 0.194
bP4	1.69 ± 0.238	1.90 ± 0.251	1.24 ± 0.233	1.40 ± 0.281	1.18 ± 0.201	1.25 ± 0.241	1.10 ± 0.160	0.82 ± 0.172
bO1	0.72 ± 0.190	0.70 ± 0.212	0.62 ± 0.144	0.57 ± 0.181	0.66 ± 0.186	0.96 ± 0.191	0.75 ± 0.195	0.70 ± 0.193
bO2	0.57 ± 0.212	0.92 ± 0.211	0.48 ± 0.164	0.83 ± 0.188	0.65 ± 0.176	0.79 ± 0.213	0.68 ± 0.186	0.89 ± 0.188

Tableau B.2 Tableau des Moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour
P2 pour le groupe MPnD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	3.16 ± 0.295	3.28 ± 0.251	1.99 ± 0.225	1.97 ± 0.273	1.50 ± 0.216	1.17 ± 0.224	0.74 ± 0.198	1.07 ± 0.206
bF4	3.24 ± 0.242	3.36 ± 0.269	1.79 ± 0.219	2.42 ± 0.210	1.00 ± 0.241	1.51 ± 0.240	0.92 ± 0.209	1.05 ± 0.207
bC3	2.56 ± 0.206	2.46 ± 0.225	1.61 ± 0.200	1.34 ± 0.256	1.14 ± 0.216	0.79 ± 0.190	0.71 ± 0.185	0.44 ± 0.183
bC4	2.13 ± 0.266	2.80 ± 0.257	1.45 ± 0.224	2.19 ± 0.240	1.00 ± 0.189	1.11 ± 0.188	0.55 ± 0.170	0.74 ± 0.216
bP3	2.04 ± 0.194	1.93 ± 0.249	1.16 ± 0.222	1.14 ± 0.207	0.79 ± 0.196	0.61 ± 0.205	0.57 ± 0.196	0.69 ± 0.182
bP4	1.52 ± 0.230	2.09 ± 0.239	1.42 ± 0.197	1.41 ± 0.231	0.83 ± 0.213	1.01 ± 0.198	0.53 ± 0.203	0.84 ± 0.191
bO1	0.95 ± 0.202	0.96 ± 0.247	0.54 ± 0.198	0.66 ± 0.166	0.70 ± 0.181	0.41 ± 0.177	0.53 ± 0.179	0.67 ± 0.168
bO2	0.71 ± 0.169	0.74 ± 0.203	0.54 ± 0.188	0.70 ± 0.185	0.34 ± 0.198	0.48 ± 0.154	0.45 ± 0.197	0.37 ± 0.223

Tableau B.3 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P2 pour le groupe MPD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	3.20 ± 0.751	2.89 ± 0.814	2.23 ± 0.614	2.09 ± 0.612	1.40 ± 0.434	0.98 ± 0.499	0.17 ± 0.413	0.14 ± 0.276
bF4	3.00 ± 0.646	3.20 ± 0.773	1.51 ± 0.581	2.24 ± 0.678	1.29 ± 0.405	1.58 ± 0.489	-0.08 ± 0.359	0.53 ± 0.272
bC3	2.66 ± 0.850	2.33 ± 0.841	2.07 ± 0.571	2.34 ± 0.555	1.25 ± 0.556	1.06 ± 0.553	0.52 ± 0.328	0.81 ± 0.423
bC4	2.31 ± 0.764	2.96 ± 0.804	1.72 ± 0.564	2.88 ± 0.557	0.92 ± 0.530	1.23 ± 0.504	0.66 ± 0.227	0.54 ± 0.301
bP3	3.06 ± 0.760	2.76 ± 0.798	2.09 ± 0.576	2.35 ± 0.626	1.47 ± 0.609	1.55 ± 0.513	1.66 ± 0.298	1.00 ± 0.390
bP4	2.46 ± 0.715	2.67 ± 0.735	1.59 ± 0.601	2.19 ± 0.648	1.22 ± 0.547	2.03 ± 0.531	1.30 ± 0.380	1.65 ± 0.260
bO1	2.26 ± 0.622	1.79 ± 0.601	1.62 ± 0.424	1.64 ± 0.450	1.28 ± 0.482	1.15 ± 0.357	1.48 ± 0.362	0.81 ± 0.470
bO2	2.16 ± 0.567	2.23 ± 0.670	1.60 ± 0.426	1.55 ± 0.589	1.34 ± 0.539	1.04 ± 0.458	0.89 ± 0.426	1.55 ± 0.414

B.2 P9 : tableaux supplémentaires

Les tableaux suivants montrent respectivement les moyennes de CPA avec leur erreur-type de ces deux rythmes, calculés pour chaque groupe. Encore une fois, ces scores de CPA incluent déjà une mise à l'échelle des écarts types de 1000 applications de la référence \pm de Schimmel (1967) implantant l'hypothèse nulle (Achim et al., soumis).

Tableau B.4 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour P9 pour le groupe contrôle

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.46 \pm .232	1.44 \pm .215	1.54 \pm .190	1.25 \pm .218	1.61 \pm .217	1.65 \pm .2165	1.22 \pm .256	1.23 \pm .223
bF4	1.54 \pm .202	1.73 \pm .245	1.38 \pm .239	1.46 \pm .230	1.31 \pm .203	1.58 \pm .234	0.97 \pm .221	1.26 \pm .209
bC3	1.56 \pm .188	1.19 \pm .191	1.59 \pm .216	1.32 \pm .1965	1.43 \pm .214	1.18 \pm .238	1.03 \pm .218	0.98 \pm .202
bC4	1.09 \pm .215	1.53 \pm .187	1.44 \pm .210	1.69 \pm .2115	1.27 \pm .196	1.62 \pm .196	1.08 \pm .189	0.77 \pm .2215
bP3	0.84 \pm .212	0.83 \pm .209	1.22 \pm .188	0.93 \pm .1915	1.01 \pm .217	0.875 \pm .196	0.92 \pm .177	0.88 \pm .192
bP4	0.76 \pm .219	0.90 \pm .199	0.99 \pm .213	1.325 \pm .195	1.105 \pm .172	1.405 \pm .193	0.93 \pm .199	0.72 \pm .224
bO1	0.79 \pm .137	0.52 \pm .189	0.38 \pm .141	0.325 \pm .164	0.53 \pm .1545	0.37 \pm .221	0.53 \pm .194	0.089 \pm .216
bO2	0.445 \pm .173	0.45 \pm .169	0.50 \pm .202	0.12 \pm .196	0.34 \pm .165	0.18 \pm .197	0.51 \pm .169	0.26 \pm .196

Tableau B.5 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour
P9 pour le groupe MPnD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.72 $\pm.225$	1.49 $\pm.195$	1.89 $\pm.172$	1.35 $\pm.204$	1.625 $\pm.158$	1.35 $\pm.180$	1.05 $\pm.218$	1.02 $\pm.200$
bF4	1.60 $\pm.186$	1.53 $\pm.227$	1.43 $\pm.191$	1.62 $\pm.194$	1.57 $\pm.185$	1.41 $\pm.212$	1.21 $\pm.214$	1.21 $\pm.194$
bC3	1.43 $\pm.223$	1.34 $\pm.198$	1.66 $\pm.204$	1.25 $\pm.211$	1.41 $\pm.197$	1.48 $\pm.160$	1.30 $\pm.202$	1.17 $\pm.197$
bC4	1.70 $\pm.206$	1.665 $\pm.208$	1.37 $\pm.229$	1.89 $\pm.188$	1.475 $\pm.182$	1.55 $\pm.209$	0.98 $\pm.207$	1.17 $\pm.211$
bP3	1.27 $\pm.203$	1.10 $\pm.192$	1.42 $\pm.196$	1.22 $\pm.187$	1.07 $\pm.231$	1.16 $\pm.191$	0.74 $\pm.187$	0.89 $\pm.214$
bP4	1.20 $\pm.204$	1.225 $\pm.215$	1.34 $\pm.213$	1.28 $\pm.183$	1.33 $\pm.204$	1.44 $\pm.178$	1.09 $\pm.177$	0.96 $\pm.170$
bO1	0.79 $\pm.199$	0.50 $\pm.1955$	0.885 $\pm.191$	0.47 $\pm.175$	0.602 $\pm.1695$	0.76 $\pm.216$	0.51 $\pm.165$	0.22 $\pm.170$
bO2	0.54 $\pm.190$	0.83 $\pm.166$	0.53 $\pm.190$	0.44 $\pm.1465$	0.54 $\pm.174$	0.72 $\pm.203$	0.38 $\pm.179$	0.23 $\pm.179$

Tableau B.6 Tableau des moyennes des scores de couplage \pm l'erreur type, pour
P9 pour le groupe MPD

	hF3	hF4	hC3	hC4	hP3	hP4	hO1	hO2
bF3	1.26 $\pm.557$	1.735 $\pm.522$	1.95 $\pm.447$	1.55 $\pm.457$	2.14 $\pm.4475$	1.315 $\pm.554$	1.02 $\pm.475$	1.48 $\pm.327$
bF4	1.74 $\pm.473$	1.785 $\pm.588$	1.31 $\pm.409$	1.82 $\pm.455$	1.73 $\pm.4895$	2.005 $\pm.412$	1.27 $\pm.363$	0.87 $\pm.404$
bC3	1.67 $\pm.514$	1.80 $\pm.486$	2.78 $\pm.475$	1.70 $\pm.472$	2.76 $\pm.465$	2.024 $\pm.405$	1.78 $\pm.469$	0.99 $\pm.4345$
bC4	1.49 $\pm.3555$	1.69 $\pm.538$	2.31 $\pm.359$	2.76 $\pm.478$	2.715 $\pm.316$	2.53 $\pm.450$	1.62 $\pm.352$	1.11 $\pm.557$
bP3	1.41 $\pm.437$	1.55 $\pm.514$	2.32 $\pm.550$	1.69 $\pm.522$	2.69 $\pm.500$	2.04 $\pm.553$	1.91 $\pm.441$	1.93 $\pm.445$
bP4	0.89 $\pm.315$	1.72 $\pm.493$	1.95 $\pm.3685$	2.28 $\pm.510$	2.65 $\pm.353$	2.19 $\pm.587$	1.735 $\pm.431$	1.57 $\pm.4085$
bO1	0.73 $\pm.318$	0.54 $\pm.370$	1.35 $\pm.495$	1.025 $\pm.359$	2.56 $\pm.359$	1.75 $\pm.422$	0.96 $\pm.457$	0.45 $\pm.447$
bO2	0.79 $\pm.365$	0.68 $\pm.305$	1.52 $\pm.424$	1.73 $\pm.295$	2.09 $\pm.301$	1.71 $\pm.4345$	1.37 $\pm.3675$	1.01 $\pm.474$